

VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL
BEI DOSIERTER, ORALER ZUFUHR
DER PURIN-MONONUCLEOTIDE
ADENOSIN-5'-MONOPHOSPHAT UND
GUANOSIN-5'-MONOPHOSPHAT
UNTER DEN BEDINGUNGEN
EINER PURINFREIEN FORMELDIÄT

Thomas Ortner

1973

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL
BEI DOSIERTER, ORALER ZUFUHR
DER PURIN-MONONUCLEOTIDE
ADENOSIN-5'-MONOPHOSPHAT UND
GUANOSIN-5'-MONOPHOSPHAT
UNTER DEN BEDINGUNGEN
EINER PURINFREIEN FORMELDIÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Ortner

aus Magdeburg

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. N. ZÖLLNER
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 13.3.1973



M E I N E R F R A U



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0051

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODIK	3
2.1.	Versuchspersonen	3
2.2.	Zeitlicher Ablauf des Versuches	3
2.3.	Aufteilung der Versuchspersonen zur getrennten Belastung mit Purin-Mononucleotiden	6
2.4.	Blutabnahme und Serumgewinnung	8
2.5.	Basisdiät	8
2.5.1.	Bedeutung und Zusammensetzung der Diät	8
2.5.2.	Berechnung der Formeldiät	9
2.5.2.1.	Bestimmung des Arbeitsumsatzes	9
2.5.2.2.	Mengenberechnung für Eiweiss, Kohlenhydrat und Fett	10
2.5.3.	Zubereitung der Formeldiät	14
2.5.4.	Vorschriften für die Einhaltung der Diät	14
2.6.	Purin-Mononucleotide	15
2.6.1.	Beschreibung der verwendeten Purin-Mononucleotide	15
2.6.2.	Berechnung der Höhe der Purin-Mononucleotidbelastung	17
2.6.3.	Verabreichung der Purin-Mononucleotide	18
2.7.	Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum	19
2.7.1.	Verwendete Lösungen zur Harnsäurebestimmung	19
2.7.1.1.	Glycinpuffer	19
2.7.1.2.	Enzympräparat Uricase	20
2.7.1.3.	Kontrollserum VERSATOL	20
2.7.2.	Durchführung der Harnsäurebestimmung	21
2.7.2.1.	Vorbereitung des Serums	21
2.7.2.2.	Ansätze für die Photometrie	21
2.7.2.3.	Durchführung der Photometrie	22
2.7.2.4.	Berechnung der Harnsäurekonzentration	23

2.8.	Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff-N im Serum	24
2.8.1.	Kreatinin-Bestimmung	24
2.8.2.	Harnstoff-N-Bestimmung	24
3.	ERGEBNISSE	25
3.1.	Primärparameter	25
3.1.1.	Harnsäurekonzentration im Plasma (P_{Hsr})	25
3.1.1.1.	Verhalten der P_{Hsr} unter Normalkost	25
3.1.1.2.	Verhalten der P_{Hsr} während der Belastungsstufe 0	30
3.1.1.3.	Verhalten der P_{Hsr} während der Belastungsstufe I	30
3.1.1.4.	Verhalten der P_{Hsr} während der Belastungsstufe II	31
3.1.1.5.	Verhalten der P_{Hsr} während der Nachphase	33
3.1.1.6.	Varianzanalyse der P_{Hsr} der Versuchspersonen Nr. 1-6	34
3.1.1.7.	Varianzanalyse der P_{Hsr} der Versuchspersonen Nr. 7 u. 8	35
3.1.1.8.	Regression und Korrelation zwischen der Purin-Mononucleotidbelastung und dem P_{Hsr}	37
3.1.2.	Verhalten der Kreatininkonzentration im Plasma	43
3.1.3.	Verhalten der Harnstoff-N-Konzentration im Plasma	43
3.1.4.	Gewicht der Versuchspersonen während des Versuches	46
3.2.	Sekundärparameter	46
3.2.1.	Grösse und Verhalten der glomerulären Filtrationsrate (GFR) während der Belastungsstufen I und II	46
3.2.2.	Grösse und Verhalten der glomerulären Filtration der Harnsäure (GFR_{Hsr}) während der Belastungsstufe I u. II	48
3.2.3.	Harnsäure-Clearance (C_{Hsr})	51
3.2.3.1.	Grösse und Verhalten der C_{Hsr} während des gesamten Versuches	51
3.2.3.2.	Varianzanalyse der C_{Hsr}	52
3.2.3.3.	Regression und Korrelation zwischen der Purin-Mononucleotidbelastung und der C_{Hsr}	53
3.2.4.	Harnsäure-Bilanz	55
3.2.5.	Harnsäure-Pool	61
3.2.5.1.	Grösse und Verhalten der Harnsäure-Pools und deren Berechnung	61

4.	DISKUSSION	63
4.1.	Primärparameter	63
4.1.1.	Harnsäurekonzentration im Plasma (P_{Hsr})	63
4.1.1.1.	P_{Hsr} unter Normalkost	63
4.1.1.2.	P_{Hsr} unter purinfreier Formeldiät	65
4.1.1.3.	P_{Hsr} unter einfacher Purin-Mononucleotidbelastung, entsprechend 2 g RNS	66
4.1.1.4.	P_{Hsr} unter doppelter Purin-Mononucleotidbelastung, entsprechend 4 g RNS	68
4.1.1.5.	Regression zwischen der Höhe der Purin-Mononucleotid- belastung und dem Anstieg der P_{Hsr}	70
4.1.1.6.	Regression und Korrelation zwischen dosierter, oraler Purin-N-Zufuhr und dem Anstieg der P_{Hsr}	73
4.1.1.7.	Resorptionsverhältnisse der purinhaltigen Substanzen	74
4.2.	Sekundärparameter	78
4.2.1.	Glomeruläre Filtration der Harnsäure unter Purin-Mono- nucleotidbelastung	78
4.2.2.	Harnsäure-Clearance unter Purin-Mononucleotidbelastung	78
4.2.3.	Harnsäure-Pool und Resorptionsrate der Purin-Mononu- cleotide	79
5.	ZUSAMMENFASSUNG	82
6.	LITERATURVERZEICHNIS	83

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN, TABELLEN UND ÜBERSICHTEN

ABBILDUNGEN

1	Verhalten der P_{Hsr} unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP	28
2	Verhalten der P_{Hsr} (Mittelwert) unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP	29
3	Lineare Regression zwischen der Höhe der Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP und dem Anstieg der P_{Hsr}	39
4	Verhalten der Harnsäure-Clearance unter 5'-AMP bzw. 5'-GMP-Zufuhr	53
5	Regression zwischen der Höhe der Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP und dem Anstieg der Harnsäure-Clearance	56
6	Vergleich der Regressionen verschiedener Autoren zwischen der Höhe der Purin-N-Zufuhr und dem Anstieg der P_{Hsr}	80

TABELLEN

1	Geschlecht, Alter, Grösse, Gewicht, Körperoberfläche und Standardisierungsfaktor aller Versuchspersonen	4
2	Zeitlicher Ablauf des Versuches; Art und Höhe der Belastung mit Purin-Mononucleotiden	5
3	Einteilung der Versuchspersonen in zwei Gruppen zur getrennten Purin-Mononucleotidbelastung	7
4	Berechnung des Arbeitsumsatzes pro Versuchsperson und Tag	11
5	Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweissbedarf pro Versuchsperson und Tag	12
6	Höhe der täglich oral zugeführten Menge an Purin-Mononucleotid pro Versuchsperson	18

7	Verhalten der P_{Hsr} unter Normalkost	25
8	Harnsäureplasmaspiegel (P_{Hsr} ; Einzelwerte) aller Versuchspersonen	26
9	P_{Hsr} der Versuchspersonen Nr. 1-6 (Summe der Einzelwerte; Standardabweichung; Mittlerer Fehler)	27
10	Verhalten der P_{Hsr} unter purinfreier Formeldiät	30
11	Verhalten der P_{Hsr} unter Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP entsprechend 2 g RNS	31
12	Verhalten der P_{Hsr} unter Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP entsprechend 4 g RNS	32
13	Verhalten der P_{Hsr} unter Normalkost (Nachphase)	33
14	Ergebnis der Varianzanalyse der P_{Hsr} der Versuchspersonen Nr. 1-6	34
15	Ergebnis der Varianzanalyse der P_{Hsr} der Versuchspersonen Nr. 7 und 8	37
16	Vergleichende Zusammenstellung der Regression und Korrelation zwischen der Belastungshöhe mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP und dem Anstieg der P_{Hsr}	38
17	Kreatininkonzentration im Plasma	44
18	Harnstoff-N-Konzentration im Plasma	45
19	Körpergewicht der Versuchspersonen während des Versuches	47
20	Verhalten der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	49
21	Verhalten der glomerulären Filtration der Harnsäure (GFR_{Hsr})	50
22	Verhalten der Harnsäure-Clearance (C_{Hsr})	52
23	Ergebnis der Varianzanalyse der C_{Hsr}	53
24	Vergleichende Zusammenstellung der Regression und Korrelation zwischen der Belastungshöhe mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP und dem Anstieg der C_{Hsr}	54

- 25 Harnsäure-Bilanz
- 25a Harnsäure-Bilanz unter Einbezug der endogenen Uratquote
- 25b Mittelwerte der zugeführten und ausgeschiedenen Harnsäure-mengen (Harnsäure-Bilanz)
- 26 Harnsäure-Pool
- 27 Vergleich der P_{Hsr} unter freigewählter Kost mit zwei Normal-kollektiven
- 28 Vergleich der P_{Hsr} verschiedener Autoren unter ausschliesslich purinfreier Formeldiät
- 29 Vergleich der P_{Hsr} verschiedener Autoren unter RNS, DNS, Algenprotein und Purin-Mononucleotiden, entsprechend 2 g RNS
- 30 Vergleich der P_{Hsr} verschiedener Autoren unter RNS, DNS, Algenprotein und Purin-Mononucleotiden, entsprechend 4 g RNS
- 31 Vergleich der Regressionen verschiedener Autoren zwischen der Höhe der Belastung mit unterschiedlichen Harnsäurevor-läufnern und dem Anstieg der P_{Hsr}
- 32 Vergleich der Regressionen verschiedener Autoren zwischen der Höhe der Belastung mit unterschiedlichen Harnsäurevor-läufnern und dem Anstieg der P_{Hsr} , bezogen auf die gemein-same Belastungsgrösse (g/70 kg)
- 33 Vergleich der Regressionen verschiedener Autoren zwischen der Höhe der Purin-N-Belastung (g/70 kg) und dem Anstieg der P_{Hsr}

1. E I N L E I T U N G

Harnsäure ist das Stoffwechselendprodukt beim Abbau der Purin-Mononucleotide des Menschen. Sie kommt ebenso bei Menschenaffen, ferner bei Reptilien und Vögeln vor. Die übrigen Säuger, mit einigen Ausnahmen, setzen die Harnsäure mittels Urikase in Allantoin um, während noch niedrigere Tiere sie mit weiteren Enzymen bis zu Harnstoff, bzw. Ammoniak abbauen.

Im Laufe der Evolution verloren der Mensch und die Hominiden das Enzym Urikase und damit die Fähigkeit, Harnsäure zu Allantoin abzubauen. Während manche Autoren (STETTEN 1959 (29), PFEIFFER 1969 (22)) darin eine mögliche Ursache für die Entwicklung der geistigen Überlegenheit des Menschen sahen, ist dadurch aber auch eine besondere Disposition zur Erkrankung gegeben, wenn als weiterer Faktor z.B. eine Überproduktion (Blutkrankheiten) oder Ausscheidungsschwäche (Gicht) hinzu tritt. Für den Menschen besteht daher die Gefahr, dass sich besonders bei Störungen der Elimination, der Harnsäureplasmaspiegel über die Normgrenze erhöht und Harnsäure im Gewebe ablagert. Dadurch ist etwa das Krankheitsbild, die Gicht, mit ihrem renalen Defekt gekennzeichnet, das seit Jahrtausenden bekannt ist.

Wahrscheinlich spielen für die Manifestation der Gicht neben einem renalen Defekt (ZÖLLNER 1960 (37), 1969 (39)) auch Faktoren in der Ernährung eine Rolle, insbesondere grössere Purinzufuhr bei gleichzeitiger Ausscheidungshemmung durch andere Nahrungsstoffe, z.B. beim Fasten, bei Alkoholfuhr bzw. Hyperlactatämie (LIEBER 1962 (17)).

Die Rolle der exogenen Purine in der Harnsäurebilanz, in Europa aus Kriegserfahrungen und Notzeiten nicht vergessen, von amerikanischen Autoren manchmal unterschätzt (TALBOTT 1967 (31) und GUTMAN 1955 (15)), wurde durch verschiedene Untersuchungen der Arbeitsgruppe über orale Belastung mit Polynucleotiden (RNS, DNS, Algen usw.) als ein Faktor, der

quantitativ nicht zu vernachlässigen ist, weiterhin bestätigt (GRIEBSCH u. ZÖLLNER 1970 (11, 12) und 1971 (13)).

Im Rahmen dieser Untersuchungen waren Purin-Mononucleotide, bei denen Besonderheiten der Resorption ins Gewicht fallen könnten, noch nicht untersucht. Ferner war nach früheren Untersuchungen im Tierversuch (THANN-HAUSER u. BOMMES 1914 (32), PLENTL u. SCHOENHEIMER 1944 (23), BROWN et al. 1948 (5), SCHMIDT u. WOLF 1971 (27)) eine unterschiedliche Behandlung von Adenosin- und Guanosin-Mononucleotid denkbar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, **folgenden** zwei Fragen unter den Bedingungen eines Ernährungsexperimentes mit völlig purinfreier Formel-diät nachzugehen:

- 1) bestehen unterschiedliche Auswirkungen zwischen oraler Belastung mit Poly- bzw. Oligo-Nucleotiden und solchen mit Mononucleotiden (verglichen auf der Basis des Purin-N)
- 2) lassen sich Unterschiede in der Auswirkung zwischen oraler Belastung mit Adenosin-5'-Monophosphat bzw. Guanosin-5'-Monophosphat nachweisen.

Es wurde versucht diesen Fragen mittels Belastung mit den Ribo-Mono-Nucleotiden Adenosin-5'-Monophosphat (5'-AMP) und Guanosin-5'-Monophosphat (5'-GMP) nachzugehen, die dank der Fortschritte der präparativen Chemie in chemisch reiner Form zur Verfügung standen.

2. M E T H O D I K

2.1. VERSUCHSPERSONEN

Das Ernährungsexperiment wurde an acht freiwilligen und gesunden Versuchspersonen (VP) - 3 Frauen und 5 Männern - im durchschnittlichen Alter von 25 (22 bis 28) Jahren durchgeführt, die ein Durchschnittsgewicht von rund 65 kg (41 bis 81 kg) aufwiesen.

Unter diesen befanden sich 7 Normurikämiker (NU) und eine VP, die sich später als latenter Hyperurikämiker (HU) herausstellte.

Eine Übersicht über Geschlecht, Alter, Grösse, Gewicht, Harnsäureplasma-spiegel unter Normalkost und Körperoberfläche (sowie f) gibt Tabelle 1 (s. S.4).

Zwei VP erkrankten während des Versuches und wurden deshalb nicht zur späteren Auswertung herangezogen. Für die VP Nr.7 bestand ab dem ersten Tag unter Formeldiät wahrscheinlich durch das im Magermilchsprühpulver enthaltene Lactat eine hartnäckige Diarrhoe, die sofort nach Absetzen derselben (1.Tag unter Normalkost) aufhörte. Ab 18.Versuchstag erkrankte die VP Nr.8 an einem fieberhaften Virusinfekt, der bis zum Ende des Versuches noch nicht abgeklungen war.

2.2. ZEITLICHER ABLAUF DES VERSUCHES (vgl. Tabelle 2, S.5)

Der gesamte Ernährungsversuch dauerte 35 Tage. In einer Vorphase wurde der Harnsäureplasmaspiegel 3 Tage lang unter Normalkost beobachtet, um gegebenenfalls eine Unterscheidung in Normo- und Hyperurikämiker treffen zu können.

Darauf folgte für die Dauer von 8 Tagen eine Versuchsphase I mit einer streng purinfreien Formeldiät, die den individuellen Kalorienbedarf der jeweiligen VP deckte, bis sich ein steady-state der Harnsäureplasmaspiegel (endogen gebildete Harnsäure) eingestellt hatte. Dieser Zeitraum ohne Purinbelastung ist im folgenden als Belastungsstufe 0 bezeichnet.

Lfd. Nr.	Name	Geschlecht m/w	Alter (J)	Grösse (cm)	Gewicht (kg)	Körperoberfläche (m ²)	$f = \frac{1,73}{KO}$
1	U.K.	w	28	155,5	41,0	1,40	1,23
2	E.O.	m	25	175,5	73,0	1,91	0,9
3	B.B.	w	22	169,0	61,6	1,73	1,0
4	K.R.	m	23	184,0	69,2	1,96	0,88
5	W.G.	m	27	182,0	81,4	2,05	0,84
6	R.K.	m	27	172,0	72,0	1,86	0,93
7	T.O.	m	27	176,0	65,0	1,48	0,94
8	S.E.	w	22	167,0	50,7	1,60	1,08
1-8	Summe (x)		201	1381,0	514,8	14,35	-
1-8	Mittelwert ($\bar{x}$)		25	172,6	64,4	1,79	-

TABELLE 1

Geschlecht, Alter (J), Grösse (cm), Gewicht (kg), Körperoberfläche (m²), Standardisierungs-
faktor f aller Versuchspersonen (Einzel-, Summen- und Mittelwerte)

m = männlich

w = weiblich

Versuchs- phase	Vorphase	Versuchsphase I	Versuchsphase II	Versuchsphase III	Nachphase
Belastungs- Stufe	-	Belastungs- Stufe 0	Belastungs- Stufe I	Belastungs- Stufe II	-
Art der Belastung bei VP Nr.	-	-	5-AMP 5-GMP 3 1 4 2 6 5 8 7	5-AMP 5-GMP 3 1 4 2 6 5 8 7	-
Belastungs- Dosis	-	-	8,74 mg 5-AMP/kg KG 12,06 mg 5-GMP/kg KG	17,48 mg 5-AMP/kg KG 24,12 mg 5-GMP/kg KG	-
Basisdiät	freigewählte Kost	purinfreie Formeldiät			freigewählte Kost
Dauer der Versuchs- phase (Tg)	3	8	10	11	3
Versuchs- tage	1-3	4-11	12-21	22-32	33-35
Datum	14.11.1970				
	18.12.1970				

TABELLE 2

Übersicht über den zeitlichen Ablauf des Versuches, über die Art der Belastung, die Belastungs-Dosis und die Basisdiät; Einteilung in Versuchsphasen bzw. Belastungsstufen

An diese purinfreie Zeitspanne schlossen sich Versuchsphase II und III mit täglicher oraler Mononucleotidbelastung (5'-AMP bzw. 5'-GMP) an. In Versuchsphase II und III bestand die Basisdiät weiterhin aus purinfreier Formeldiät.

Die Menge an zugeführten Purin-Mononucleotiden richtete sich nach dem Körpergewicht der jeweiligen VP und nach dem Anteil, den die Purin-Mononucleotide pro g RNS ausmachen. Die Purin-Mononucleotidbelastung gliedert sich in zwei Stufen, wobei der Versuchsphase II die Belastungsstufe I, der Versuchsphase III die Belastungsstufe II entspricht. In der Belastungsstufe I wurde die tägliche Dosis an 5'-AMP bzw. 5'-GMP äquimolar auf 2 g RNS, in der Belastungsstufe II entsprechend auf 4 g RNS bezogen. Die Dauer der Belastungsstufe I betrug 10 Tage, die der Belastungsstufe II 11 Tage. Am Ende dieser Belastungsstufen hatte sich jeweils ein bestimmtes Niveau der Harnsäureplasmaspiegel (steady state) eingestellt. Im Anschluss an die Belastungsstufe II wurden die Versuchspersonen in einer Nachphase noch 2 Tage unter Normalkost beobachtet.

2.3. AUFTEILUNG DER VERSUCHSPERSONEN IN ZWEI GRUPPEN ZUR GETRENNTEN PURIN-MONONUCLEOTID- BELASTUNG

Am Ende der Belastungsstufe 0 wurden die VP in zwei Gruppen für die getrennte Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP eingeteilt. Bei der Aufteilung sollten sich das Alter, die Grösse und das Gewicht, sowie die Verteilung der Geschlechter pro Belastungsgruppe entsprechen.

Besonderer Wert wurde bei der Einteilung jedoch auf eine möglichst enge Übereinstimmung der Harnsäureplasmaspiegel sowohl unter Normalkost, als auch am Ende der Belastungsstufe 0 gelegt. Diese Parameter sind in Tabelle 3 (s. S. 7) erfasst.

Versuchspersonen		1-6	1, 5	2	3, 4, 6
Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP		-	5-GMP	5-GMP	5-AMP
Normurikämiker bzw. Hyperurikämiker (NU/HU)		-	NU	HU	NU
Alter (J) $(\bar{x})$		25,3	27,5	25,0	24,0
Grösse (cm) $(\bar{x})$		173,0	168,7	175,5	175,0
Gewicht (kg) $(\bar{x})$		66,5	61,2	73,9	67,6
Körperoberfläche (m ²) $(\bar{x})$		1,82	1,73	1,91	1,85
Plasmaharnsäurespiegel am Ende der Normal- kost (mg/100 ml) $(\bar{x})$		5,2	4,9	5,2	5,5
Plasmaharnsäurespiegel am Ende der Bela- stunfts-Stufe 0 $(\bar{x})$ (mg/100 ml)		3,9	3,7	4,8	3,9

TABELLE 3

Einteilung der Versuchspersonen in 2 Gruppen zur getrennten Belastung mit 5'-AMP und 5'-GMP mit Hilfe der Mittelwerte $(\bar{x})$ des Alters (J), der Grösse (cm), des Gewichtes (kg), der Körperoberfläche (m²), des Plasmaharnsäurespiegels (mg/100 ml) am Ende der Normalkost und am Ende der Belastungsstufe 0. Die Versuchsperson Nr.2 (HU, 5'-GMP) wurde mit ihren Einzelwerten aufgeführt.

Man ersieht, dass für die Definition des Hyperurikämikers (HU) VP Nr.2 der Harnsäurespiegel im Plasma unter purinfreier Formeldiät herangezogen wurde.

Belastungsstufe 0 = purinfreie Formeldiät

2.4. BLUTABNAHME, SERUMGEWINNUNG UND VORBEREITUNG DESSELBEN ZUR HARNSÄUREBESTIMMUNG

Jeweils Montag, Mittwoch und Freitag, also jeden 2., bzw. 3.Tag wurden 10 ml Blut jeder VP zwischen 8.00 und 8.15 Uhr morgens mit einer Einmalkanüle (Querschnitt 1,1 mm) aus der kurz zuvor gestauten Kubitalvene entnommen. Die VP mussten dazu nüchtern sein.

Das Serum wurde innerhalb der nächsten Stunde durch 10 minütiges Zentrifugieren bei 4000 U/min gewonnen. Die Trennung von Serum und Blutkuchen erfolgte durch vorsichtiges Abpipettieren. Das so gewonnene Serum wurde noch am selben Tag verarbeitet, der Rest unter Luftabschluss tiefgefroren und für Kontrollbestimmungen aufbewahrt.

2.5. VERWENDETE BASISDIÄT

2.5.1. BEDEUTUNG UND ZUSAMMENSETZUNG DER FORMELDIÄT FÜR DEN VERSUCH

Formeldiäten, speziell flüssige Formeldiäten, haben sich seit den fünfziger Jahren als Basisdiät für Ernährungszwecke bewährt (AHRENS, jr. 1951 (1)).

Die unter den Bedingungen einer Formeldiät gemessenen Parameter, wie Blutspiegel oder Ausscheidungsraten, zeigen hierbei ein wesentlich geringeres Abweichen der Einzelwerte vom Mittelwert, als bei Standarddiät oder frei gewählter Kost. Daher ist es möglich, wie im vorliegenden Versuch, Ernährungsexperimente einer geringeren Anzahl von Versuchspersonen durchzuführen, als dies z.B. bei einer Standarddiät der Fall wäre (ZÖLLNER 1972 (40)).

Da das Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel unter dosierter, oraler Zufuhr von Purin-Mononucleotiden beobachtet werden sollte, wurde für die Untersuchung eine völlig purinfreie, flüssige Formeldiät als Basisdiät verwendet. Diese enthielt die Grundnahrungsstoffe Eiweiss, Kohlenhydrat und Fett in möglichst reiner Form, wobei völlig purinfreies Eiweiss verwendet wurde.

Als Eiweiss diente Magermilchsprühpulver, das vom Milchhof München freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde, als Kohlenhydrat Dextrosin (Maltodextrin) der Firma Maizena und als Fett Livio-Öl (Kleve/Mannheim). Folgendes Verhältnis der Grundnahrungsstoffe wurde dabei für die Basisdiät gewählt:

55 % der Kalorien wurden durch Kohlenhydrat,

30 % der Kalorien wurden durch Eiweiss und

15 % der Kalorien wurden durch Fett

gedeckt.

Die Menge der pro Versuchsperson zugeführten Formeldiätbestandteile war so berechnet, dass der Kalorienbedarf jeder VP unter Berücksichtigung der Arbeitsbelastung gedeckt war. Zur Kontrolle der isokalorischen Einstellung wurde das Körpergewicht der VP im Abstand von 2 bis 3 Tagen, jeweils an den Tagen der Blutabnahme, bestimmt und mit dem Gewicht zu Beginn des Versuches verglichen (vgl. Gewichte in Tabelle 19).

2.5.2. BERECHNUNG DER FORMELDIÄT

2.5.2.1. Bestimmung des Arbeitsumsatzes pro Versuchsperson und Tag

Zunächst wurde aus der Grösse und dem Gewicht der VP die Körperoberfläche bestimmt. Dabei fand das Nomogramm in den DOCUMENTA GEIGY Tabellen (1969 (10)) zur Bestimmung der Körperoberfläche nach DUBOIS (1916 (7)) Verwendung. Aus den Angaben von BOOTHBY u. DUBOIS (1954 (3)) wurde der Grundumsatz pro VP nach Alter und Geschlecht für 1 m² Körperoberfläche entnommen, der mittels der vorher bestimmten Körperoberfläche auf Grundumsatz/VP und Stunde und auf Grundumsatz/VP und Tag umgerechnet wurde.

Zur Umrechnung auf Arbeitsbedingungen wurde nach ZÖLLNER (1957 (37)) ein Faktor von 1,7 gewählt, der zwischen dem Umrechnungsfaktor für leichte Haus- und Büroarbeit ($f = 1,6$) und intensiver Haus- und Büroarbeit ($f = 1,8$) liegt. Dies entsprach am besten der Tätigkeit der VP, die Studenten mit Vorlesungsbetrieb und z.T. mit Laborarbeit waren.

Auf diese Weise errechnete sich ein mittlerer Tagesgrundumsatz von

1603 Kcal/VP, bzw. ein mittlerer Tagesarbeitsumsatz von 2725 Kcal/VP (vgl. Tabelle 4, S.11).

2.5.2.2. Mengenberechnung für Eiweiss, Kohlenhydrat und Fett

Berechnung der erforderlichen Eiweissmenge

Als Eiweiss diene völlig purinfreies Magermilchsprühpulver mit folgender Zusammensetzung:

Eiweiss	33	%
Laktose	47	% (23,5 % Glucose 23,5 % Galaktose)
Fett	0,73	%
Mineralien	14,27	%
Feuchtigkeitsgehalt	5	%

Die Berechnung, wieviel g des jeweiligen Nahrungstoffes für den individuellen Kalorienbedarf der VP benötigt wird, erfolgte über die benötigten Mengen pro 100 Kcal. Bezogen auf 100 Kcal entfallen 15 % oder 15 Kcal auf Eiweiss (Magermilchsprühpulver). Die physiologische Verbrennungswärme für Eiweiss beträgt 4 Kcal/g; also entsprechen 15 Kcal (Verbrennungswärme) 3,75 g Eiweiss.

Da das Magermilchsprühpulver zu 33 % aus Eiweiss besteht, werden für 15 Eiweisskalorien $3,75 \cdot \frac{100}{33} = 11,36$ g Magermilchsprühpulver benötigt.

Unter Berücksichtigung der Feuchte mit 5 %, d.h., dass 100 g Magermilchsprühpulver 5 g Feuchte enthalten, müssen $11,36 + \frac{5 \cdot 11,36}{100} = 11,93$ g Magermilchsprühpulver eingewogen werden

Die für 100 Kcal benötigte Magermilchsprühpulvermenge ergibt also einen Faktor f_E

$$f_E = 11,93/100 \text{ Kcal}$$

Die benötigte Eiweissmenge in Form von Magermilchsprühpulver ergibt sich durch Multiplikation des Faktors f_E mit dem Arbeitumsatz (Kcal/VP und Tag), vgl. Tabelle 5, S.12.

Berechnung der erforderlichen Kohlenhydratmenge

Als Kohlenhydratlieferung diene vorwiegend Maltodextrin 19, früher Dextrosin, ein Oligosaccharidgemisch; Deutsche Maizena Werke GmbH Hamburg, Spaltingstr.218. Ausserdem wurden auch die im Magermilchsprühpulver

Lfd. Nr.	Körper- oberfläche (m ²)	Grundumsatz (kcal/m ² x h)	Grundumsatz pro VP und h (kcal/VP x h)	Grundumsatz pro VP und Tag (kcal/VP x d)	Arbeitsumsatz (kcal/VP x d)
1	1,40	35,0	49,00	1176,0	1999,2
2	1,91	38,4	73,34	1760,2	2992,3
3	1,73	35,2	60,89	1461,4	2484,4
4	1,96	39,0	76,44	1843,6	3118,8
5	2,05	38,0	77,90	1869,6	3178,3
6	1,86	38,0	70,68	1696,3	2883,7
7	1,48	38,0	69,92	1678,1	2852,8
8	1,69	35,2	56,32	1351,7	2297,9
S ₁₋₈	14,35	296,8	534,49	12827,9	21807,4
$\bar{x}_{1-8}$	1,79	37,1	66,81	1603,4	2725,9

TABELLE 4

Berechnung des Arbeitsumsatzes (kcal/VP x d) aus Körperoberfläche (m²) und Grundumsatz (kcal/VP x d).
 Der Grundumsatz pro VP und Tag wurde mit 1,7 multipliziert, um den Arbeitsumsatz zu erhalten, entsprechend leichter Büroätätigkeit.
 (Einzel-, Summen (S)- und Mittelwerte ($\bar{x}$)).

Lfd. Nr.	Arbeitsumsatz pro VP und Tag kcal/VP x d	Kohlenhydrat Maltodextrin (feucht) 55 %		Fett Livio-Öl 30 %		Eiweiss Magermilch- sprühpulver (feucht) 15 %	
		kcal	g	kcal	g	kcal	g
1	1999, 2	1099, 6	179, 1	599, 8	62, 8	299, 9	238, 5
2	2992, 3	1645, 8	268, 1	897, 7	93, 9	448, 8	357, 0
3	2484, 4	1366, 4	222, 6	745, 3	78, 0	372, 7	296, 4
4	3118, 8	1715, 3	279, 4	935, 6	97, 9	467, 8	372, 1
5	3178, 3	1748, 1	284, 8	953, 5	99, 8	476, 7	379, 2
6	2883, 7	1586, 0	258, 4	865, 1	90, 5	432, 5	344, 0
7	2852, 8	1569, 0	255, 6	855, 8	89, 6	427, 9	340, 3
8	2297, 9	1263, 8	205, 9	689, 4	72, 2	344, 7	274, 1
S ₁₋₈	21807, 4	11994, 0	1953, 9	6542, 2	684, 7	3271, 0	2601, 6
$\bar{x}_{1-8}$	2725, 9	1499, 2	244, 2	817, 8	85, 6	408, 9	325, 2

TABELLE 5

Kohlenhydrat-, Fett und Weissbedarf in Prozent (%), in Kilokalorien (kcal) und in Gramm (g) aller Versuchspersonen pro Tag. Den Umrechnungsfaktor für die Umwandlung von "g" in "ml" (Livio-Öl) beträgt 1,1

(Einzel-, Summen (S)-, Mittelwerte ($\bar{x}$))

pulver enthaltenen Kohlenhydratmengen berücksichtigt. Maltodextrin 19 wurde an Stelle von Traubenzucker wegen der geringeren Süsse und der verzögerten Resorption, sowie zur Vermeidung von Gärungsdyspepsien verwendet.

Die Analyse ergab folgende Zusammensetzung:

Kohlenhydrat insgesamt	95 %
Feuchte	5 %
Na ⁺	75 mg%
K ⁺	8 mg%

Von 100 Kcal entfallen 55 %, das sind 55 Kcal auf Kohlenhydrat (Maltodextrin 19). Der physiologische Brennwert von Kohlenhydrat beträgt 4 Kcal/g, folglich entsprechen 55 Kcal 13,75 g Kohlenhydrat.

Da in 11,36 g Magermilchsprühpulver bereits 47 % oder 5,22 g Kohlenhydrat enthalten sind, ergeben sich für die Kohlenhydratmenge, die mit Maltodextrin 19 zugeführt wurden $13,75 - 5,22 = 8,53$ g.

Unter Berücksichtigung des Feuchtigkeitsgehaltes des Maltodextrins zu 5 %, ergibt sich ein Faktor f_{KH} zu:

$$f_{KH} = 8,69 \text{ g}/100 \text{ Kcal}$$

Die benötigte Kohlenhydratmenge in Form von Maltodextrin 19 ergibt sich durch Multiplikation des Faktors f_{KH} mit dem Arbeitsumsatz (Kcal/VP und Tag), vergleiche Tabelle 5, S.12.

Berechnung der benötigten Fettmenge

Als Fett wurde reines Pflanzenöl (Livio-Öl) der Firma Livio Feinkostwerk, 419 Klebe, Riswickerstr.10 verwendet. Dieses enthielt in ausreichender Menge ungesättigte Fettsäuren. Die Analyse des Livio-Öls ergab:

Gesamtfettsäuren	92 %
Gesättigte Fettsäuren	8 %
Einfach ungesättigte Fettsäuren	27 %
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	65 %
Vitamin E	55 mg%

Von 100 Kcal entfallen 30 % oder 30 Kcal auf Fett. Ein Gramm Fett liefert 9,3 Kcal (physiologischer Brennwert), daher entsprechen 30 Kcal 3,22 g Fett.

In 11,36 g Magermilchsprühpulver sind aber bereits 0,73 % oder 0,083 g Fett enthalten. Wird diese Menge von 3,22 g abgezogen, so wird die Menge an Fett erhalten, die in Form von Livio-Öl zugeführt wurde.

de. Es ergibt sich also ein Faktor f_F zu:

$$f_F = 3,14 \text{ g}/100 \text{ Kcal}$$

Die benötigte Fettmenge in Form von Livio-Öl ergibt sich durch Multiplikation des Faktors f_F mit dem Arbeitsumsatz (Kcal/VP und Tag). Vergleiche Tabelle 5, S.12.

2.5.3. ZUBEREITUNG DER FORMELDIÄT

Mit Hilfe einer elektrischen Feinwaage wurden die genannten Substanzen auf 1/10 g genau abgewogen und mit 500 - 600 ml Wasser zu einem Brei von zäher Konsistenz verrührt. Sorgfältig wurde darauf geachtet, dass beim Abfüllen der einzelnen Tagesportionen keine Breireste in dem Rührgerät zurückblieben. Die VP waren angewiesen, die Formeldiät auf 3 Portionen am Tag verteilt mit warmem oder heissem Wasser 1 : 2 verdünnt, möglichst heiss zu trinken.

2.5.4. VORSCHRIFTEN FÜR DIE EINHALTUNG DER FORMELDIÄT

Die VP wurden angehalten, die Formeldiät regelmässig und jede Teilportion (3) vollständig zwischen 8 und 9 Uhr, 12 und 13 Uhr und 18 und 19 Uhr zu sich zu nehmen.

An Getränken waren erlaubt: Leitungswasser, Mineralwasser, Tee und Kaffee - ohne Zucker, aber auf Wunsch mit Süsstoff.

Zur Geschmackskorrektur des Breies waren folgende weitgehend purinfreie Gewürze erlaubt: Zimt, Pfeffer, Curry, Paprika, Muskatnuss und Vanillepulver.

Die ausreichende Versorgung mit Vitaminen wurde durch die tägliche Gabe von 1 Dragee des Multivitaminpräparates EUNOVA^R (Johann A. Wülfing, Düsseldorf) sichergestellt.

1 Dragee enthält:

4000 I.E. Vitamin A, stab.	10,000 mg	Rutin
2,000 mg Vitamin B ₁	10,000 mg	Eisen-(II)-sulfat
15,000 mg Vitamin B ₂	0,800 mg	Kupfer-(II)-sulfat

15,000 mg	Pyridin-3-carbonsäure- amid	1,000 mg	Mangan-(II)-sulfat
6,000 mg	Calciumpantothenat	0,240 mg	Kobalt-(II)-sulfat
2,000 mg	Vitamin B ₆	0,400 mg	Zinkoxyd
0,001 mg	Vitamin B ₁₂	0,060 mg	Natrium-molybdat cryst.
0,200 mg	Folsäure	5,000 mg	Kaliumsulfat
70,000 mg	Vitamin C, stab.	147,289 mg	Calciumphosphat, sec.
400 I.E.	Vitamin D ₃ , stab.		
3,000 mg	Vitamin E		
0,010 mg	Vitamin H (Biotin)		
1,000 mg	Vitamin K ₃		

2.6. PURIN-MONONUCLEOTIDE

2.6.1. BESCHREIBUNG DER VERWENDETEN PURIN-MONONUCLEOTIDE 5'-AMP UND 5'-GMP

Die Mononucleotide 5'-AMP und 5'-GMP wurden als Substanz (Pulver) von der Firma SERVA, Feinbiochemika GmbH u. Co, Heidelberg geliefert, die dafür folgende Angaben macht:

Adenosin-5'-phosphat (5'-AMP)

krist.; p.A. 99,8 %; frei von 2'- und 3'-isomer;

(Muskeladenylsäure, hergestellt durch enzymatische Phosphorylierung von Adenosin).

Chem.Grundformel: $C_{10}H_{14}N_5O_7P \cdot H_2O$

Molekulargewicht: 347,2

Blei- und Schwermetallgehalt:

Best.Nr. 203 0052
203 0057 } < 1 ppm

Guanosin-5'-phosphat (5'-GMP)

Na₂-Salz; krist.; p.A.

G-5-MP $\cdot Na_2 \cdot 4 H_2O$ 100 %

G-5-MP 73 %, Na 10,3 %, H₂O 8 %

Chem.Grundformel: $C_{10}H_{12}N_5O_8P Na_2$

Molekulargewicht: 479,2

Blei- und Schwermetallgehalt:

Best.Nr. 741 101 } < 5 ppm
 741 103 }

2.6.2. BERECHNUNG DER HÖHE DER PURIN-MONONUCLEOTID-BELASTUNG

Im vorliegenden Versuch wurden 5'-AMP und 5'-GMP getrennt, in jeweils zwei Belastungsstufen, oral verabreicht (vgl. Tabelle 6). Während der Belastungsstufe I wurden die VP mit äquimolaren Mengen, bezogen auf 2 g RNS, in der Belastungsstufe II entsprechend 4 g RNS mit 5'-AMP, bzw. 5'-GMP belastet.

Die Menge der zu verabreichenden Purin-Mononucleotide in mg pro 70 kg Körpergewicht ergibt sich aus folgender Relation:

$$\frac{x \text{ (g) Purin-Mononucleotid}}{\text{(g) RNS}} = \frac{\text{Molgew. Purin-Mononucleotid}}{\text{Molgewicht RNS (g)}}$$

Zunächst wurde das Molgewicht der RNS berechnet. Die chromatographische Analyse der RNS ergab, dass die Nucleotide AMP (Adenosin-Monophosphat), GMP (Guanosin-Monophosphat), CMP (Cytosin-Monophosphat) und UMP (Uracil-Monophosphat) im Verhältnis 1 : 1 : 0,8 : 1 vorlagen. Die Molekulargewichte der einzelnen Nucleotide betragen im einzelnen:

5'-AMP:	347,2 g
5'-GMP:	363,2 g
5'-CMP:	258,5 g (323,2 · 0,8)
5'-UMP:	<u>324,2 g</u>
	1293,1 g =

vorläufiges Molekulargewicht einer RNS-Einheit.

Bei der Berechnung des endgültigen Molekulargewichtes einer RNS-Einheit muss der intramolekulare Wasseranteil der Nucleotide abgezogen werden. Dieser beträgt pro Nucleotid 18 g, für 5'CMP jedoch $18 \cdot 0,8 = 14,4$ g.

Wird der Wasseranteil von 68,4 g ($14,4 + 3 \cdot 18$) von dem vorläufigen Molekulargewicht einer RNS-Einheit abgezogen, so erhält man das endgültige Molekulargewicht zu 1224,8 g.

Aus obiger Beziehung lässt sich die Menge des zu verabreichenden 5'-AMP berechnen:

$$\frac{x \text{ (g)}}{1 \text{ (g)}} = \frac{347,2 \text{ (g)}}{1224,8 \text{ (g)}} = 283,5 \text{ (mg)}$$

Auf 2 g RNS bezogen, ergibt sich die doppelte Menge von 567,0 mg 5'-AMP. Wird der Feuchtigkeitsgehalt der 5'-AMP-Substanz von rund 8 % mit berücksichtigt, so erhält man eine Menge von $567,0 + 44,9 = 611,9$ mg/70 kg Körpergewicht (KG). In der Belastungsstufe I wurde der Gruppe 5'-AMP also 611,9 mg/70 kg KG (entsprechend 2 g RNS), in der Belastungsstufe II 1223,8 mg/70 kg KG (entsprechend 4 g RNS) zugeführt.

Für 5'-GMP gilt:

$$\frac{x \text{ (g)}}{1 \text{ (g)}} = \frac{479,2 \text{ (g)}}{1224,8 \text{ (g)}} = 391,25 \text{ (mg)}$$

Auf 2 g RNS bezogen, ergibt sich die doppelte Menge von 782,5 mg. (Das 5'-GMP-Pulver lag als Na_2 -Salz vor, mit einem molekularen Wasseranteil von 4 H_2O ; daher betrug das Molekulargewicht 479,2 g). Wird der Feuchtigkeitsgehalt des 5'-GMP-Pulvers, der 8 % beträgt mit einbezogen, so erhält man eine Menge von $782,5 + 61,7 = 844,2$ mg/70 kg KG. In der Belastungsstufe I wurde der Gruppe 5'-GMP also 844,2 mg/70 kg KG (entsprechend 2 g RNS), in der Belastungsstufe II 1688,4 mg/70 kg KG (entsprechend 4 g RNS) zugeführt.

Die tägliche Dosis an 5'-AMP pro Versuchsperson errechnet sich nach der Relation

$$\frac{x \text{ (mg) } 5'\text{-AMP}}{\text{(kg)}} = \frac{611,9 \text{ (mg) } 5'\text{-AMP}}{70 \text{ (kg)}}$$

da sich die individuelle Dosis zum individuellen KG verhält, wie die Dosis einer Idealperson zum Idealgewicht von 70 kg. Wird nach der unbekannten Menge aufgelöst, und diese Grösse durch den Faktor f ersetzt, erhält man den Faktor, mit dem man das KG der jeweiligen VP multiplizieren muss, um die tägliche Belastung pro VP zu erhalten:

$$f_{5'\text{-AMP}} = \frac{611,9}{70} = 8,74 \frac{\text{(mg) } 5'\text{-AMP}}{\text{(kg) KG}}$$

Entsprechend gilt für 5'-GMP:

$$f_{5'\text{-GMP}} = \frac{844,2}{70} = 12,06 \frac{\text{(mg) } 5'\text{-GMP}}{\text{(kg) KG}}$$

Die verwendete 5'-GMP-Substanz enthält laut Analyse (vgl. 2.6.1.) 73 % 5'-GMP. Es wurden also mit den 12,06 mg eingewogenem 5'-GMP

$$\frac{12,06 \cdot 73}{100} = 8,8 \text{ mg 5'-GMP pro kg KG zugeführt.}$$

Die täglich zugeführte Menge an Purin-Mononucleotiden pro VP ist nebenstehender Tabelle 6 zu entnehmen:

VP Nr.	Gruppe	f	KG (kg)	Höhe der täglichen Dosis (mg/Tag und VP)	
				Belastungsstufe I	Belastungsstufe II
3	5'-AMP	8,74	61,6	538,4	1076,8
4			69,2	604,8	1209,6
6			72,0	629,3	1258,6
8			50,7	443,1	886,2
1	5'-GMP	8,80 ⁺	41,0	360,8 ⁺	721,6 ⁺
2			73,9	650,3 ⁺	1300,6 ⁺
5			81,4	716,3 ⁺	1432,6 ⁺
7			65,0	572,0 ⁺	1144,0 ⁺

TABELLE 6

Übersicht über die Höhe der täglich zugeführten Menge an Purin-Mononucleotiden pro VP unter Angabe der Gruppe, des Umrechnungsfaktors f und des Körpergewichtes (KG)

⁺ = tatsächliche 5'-GMP-Zufuhr, kein Pulver

2.6.3. VERABREICHUNG DER PURINNUCLEOTIDE

5'-AMP und 5'-GMP lagen in Pulverform vor und wurden in magenlöslichen Oblaten (Schale und Deckel) eingewogen. Pro Versuchsperson wurde die tägliche Menge in 3 solchen Oblaten verpackt. Diese sollten zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um zu vermeiden, dass durch eine einmalige

Einnahme (etwa am Abend) die Hauptmenge der entstehenden Harnsäure zum grössten Teil auf einen anderen, als den entsprechenden Versuchstag entfällt.

2.7. BESTIMMUNG DER HARNSÄUREKONZENTRATION IM SERUM

Die Harnsäurebestimmung erfolgte enzymatisch nach der Methode von PRAETORIUS und POULSEN (1953 (24)) in der Modifikation von ZÖLLNER (1963 (38)).

Hierbei verschwindet die für Harnsäure typische Ultraviolettabsorption bei 293 nm, da Harnsäure durch das Enzym Urikase in Allantoin umgewandelt wird. Allantoin absorbiert in dem für den Nachweis der Harnsäure üblichen Bereich das UV-Licht praktisch nicht.

2.7.1. ZUR HARNSÄUREBESTIMMUNG VORBEREITETE, BZW. VERWENDETE LÖSUNGEN

2.7.1.1. Glycinpuffer

Glycinpuffer dient zur Aufrechterhaltung des für die Enzymreaktion geforderten pH = 9,3, da hier die optimale Aktivität des Enzyms Urikase liegt.

Glycinpufferstammlösung:

0,66 m; pH = 9,3; Zur Herstellung werden 25,0 g krist. Glycin in 200 ml aqua dest. aufgelöst. Nach Zugabe von 110 ml NaOH wird auf 500 ml mit aqua dest. aufgefüllt, das pH wird jeweils an der Glaselektrode kontrolliert und gegebenenfalls durch tropfenweise Zugabe von 5 n HCl, bzw. NaOH eingestellt. Im Kühlschrank ist die Lösung über Chloroform ca. 4 - 6 Wochen haltbar.

Glycinpuffer-Gebrauchslösung

Die Stammlösung wird mit aqua dest. 1 : 10 verdünnt (Messzylinder). Innerhalb einer Bestimmungsreihe wurde immer die gleiche Gebrauchslösung verwendet. Pro Bestimmungsreihe werden ca. 180 ml benötigt.

2.7.1.2. Enzympräparat Uricase

Es wurde das Präparat URICASE LÖWENS, 75 Einheiten/Ampulle, (Løvens Kemiske Fabrik, Kopenhagen; Vertrieb in Deutschland durch die Firma LÖWENS Pharma Düsseldorf GmbH u. Co. KG, 4 Düsseldorf, Himmelgeisterstrasse 63-65) verwendet. Das Enzym ist gefriergetrocknet und löst sich leicht in destilliertem Wasser und Pufferlösungen.

Herstellung der Urikase-Stammlösung

Der Inhalt einer Ampulle Uricase wird in 0,25 ml Glycinpuffergebräuchslösung (s.o.) aufgelöst, und 15 Minuten inkubiert. Diese Lösung ist im Kühlschrank bis zu 14 Tagen haltbar.

Zubereitung der Uricase-Gebräuchslösung

Um bei der Herstellung der Gebräuchslösung das gesamte Enzym aus der Ampulle zu gewinnen, wurde die Uricase-Stammlösung vorsichtig mit jeweils 1 - 1,5 ml Puffergebräuchslösung 6 - 8 mal aus der Ampulle in einen Messkolben von 50 ml pipettiert. Anschliessend wurde der Messkolben mit Puffergebräuchslösung auf 50 ml aufgefüllt, was einer Verdünnung von 1 : 200 entspricht.

Die Eigenextinktion dieser Lösung liegt zwischen 0,010 und 0,015 bei einer Schichtdicke von 10 mm.

In der Originalmethode nach ZÖLLNER (1963 (38)), lag eine Verdünnung von 1 : 100 vor; die Eigenextinktion der Uricasegebräuchslösung liegt in diesem Falle zwischen 0,030 und 0,040.

Pro Bestimmungsreihe werden 10 ml benötigt.

2.7.1.3. Kontrollserum VERSATOL

Zur Kontrolle der Harnsäurebestimmung wurde VERSATOL verwendet (Hersteller: WARNER-CHICOTT, Morris Plains, N.J.; Vertrieb für Deutschland: Goedecke AG, Berlin, bzw. Freiburg).

VERSATOL-Gebräuchslösung

In ein Fläschchen VERSATOL werden nach Vorschrift genau 5,0 ml aqua dest. gegeben. Nach 30 Minuten Wartezeit, während der die Substanz durch vorsichtiges Schütteln völlig zur Auflösung gebracht wird, werden 0,4 ml dieser Lösung auf 10 ml mit Glycinpuffer-Gebräuchslösung verdünnt.

Die verdünnte VERSATOL-Lösung wurde wie ein unbekanntes Serum behandelt. Die Resultate, verglichen mit den angegebenen Sollwerten in der Originalanweisung, zeigen, ob Verdünnungs- oder Pipettierfehler vorlagen.

2.7.2. DURCHFÜHRUNG DER HARNSÄUREBESTIMMUNG

Diese erfolgte nach der Modifikation von ZÖLLNER (1963 (38)). Im Folgenden seien davon nur die wichtigsten Schritte und speziellen Abweichungen angeführt.

2.7.2.1. Vorbereitung des Serums zur Harnsäurebestimmung

0,4 ml Serum wurden im Messkölbchen auf 10,0 ml mit Glycinpuffer-Gebrauchslösung aufgefüllt, was einer Verdünnung von 1 : 25 entspricht, gut gemischt und mit einem Stöpsel verschlossen. Von diesem Zeitpunkt an wurde zügig gearbeitet, da Harnsäure im alkalischen Milieu leicht oxidiert.

2.7.2.2. Ansätze für die Photometrie

- A) Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms
 - a) 2 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung werden mit 1 ml Uricase-Gebrauchslösung versetzt, um die gleiche Verdünnung wie bei der Serumbestimmung zu erhalten.
 - b) 3 ml (2 ml + 1 ml) Glycinpuffer-Gebrauchslösung werden als Kontrollwert verwendet.
- B) Bestimmung des Extinktionsabfalles im Serum
 - a) 2 ml 1 : 25 verdünntes Serum werden mit 1 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung versetzt, um dieselbe Verdünnung wie nach Uricase-Zusatz zu haben.
 - b) Zu 2 ml verdünntem Serum werden 1 ml Uricase-Gebrauchslösung gegeben.

C) Bestimmung des Extinktionsabfalles im VERSATOL

- a) 2 ml 1 : 25 verdünnte VERSATOL-Lösung werden mit 1 ml Glycinpuffer-Gebrauchslösung versetzt.
- b) 2 ml verdünntes VERSATOL werden mit 1 ml Uricase-Gebrauchslösung versetzt (entspricht B/b).

Die Zugabe des Enzyms zu den Ansätzen Aa/Bb erfolgte erst nach Fertigstellung der Ansätze Ab/Ba, um zu vermeiden, dass in diese Ansätze Uricase gelangt. Alle Ansätze wurden nach der Zugabe des Enzyms vorsichtig geschüttelt und bis zur ersten Messung 30 - 45 Minuten stehengelassen.

2.7.2.3. Durchführung der Photometrie

Zur Photometrie wurde das Spektralphotometer von ZEISS M4 Q III verwendet, sowie geeichte Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke. Die Bestimmung erfolgte bei der für Harnsäure typischen Wellenlänge von 293 nm.

Nach 45 Minuten wurde zuerst die Eigenextinktion des Enzyms gemessen: Ansatz Aa gegen Ab; hierbei wird Ab (ohne Enzym) am Photometer auf 100 gestellt, und dann der Abfall in der Küvette Aa (mit Enzym, das das UV-Licht absorbiert und einen Extinktionsabfall bewirkt) gemessen. Bei den Serumansätzen wurde Ba (d.h. verdünntes Serum ohne Enzym, das also noch Harnsäure enthält) gegen Bb (aus dem durch enzymatischen Umsatz Harnsäure verschwand) gemessen. Die Extinktionswerte der Serumansätze wurde solange beobachtet, bis kein Abfall der Extinktion mehr festgestellt werden konnte, was bei der gewählten Verdünnung 1 : 200 nach einer vorher ermittelten Zeitkurve in etwa 30 - 40 Minuten der Fall war. In der Regel ergaben sich auf diese Weise zwei Bestimmungen pro Versuchsreihe.

Damit die Proben ohne Enzym nicht mit der Uricase in Berührung kommen konnten, wurde die Küvette, die für die uricasehaltigen Proben (Aa, Bb, Cb) benützt wurde durch einen Punkt markiert, die für uricasefreien Proben (Ab, Ba, Ca) blieben ohne Markierung.

2.7.2.4. Berechnung der Harnsäurekonzentration

Die Harnsäurekonzentration ist der Absorption direkt proportional. Daher wird der Serumansatz mit Uricase, in dem durch die Enzymwirkung die Harnsäure vollständig abgebaut wurde, als Nullwert (Photometerstellung 100) gegen den Serumansatz ohne Uricase, d.h. mit der jeweiligen Harnsäurekonzentration gemessen. Der Extinktionsabfall ΔE_{Hsr} ist am Photometer direkt abzulesen und im folgenden mit E_{Hsr} bezeichnet. Die Eigenextinktion des Enzyms (E_F) muss nun zu der Extinktionsdifferenz (E_{Hsr}) z.B. zwischen Ba/Bb, dazugezählt werden, da nur ein Serumansatz, z.B. Bb, Uricase enthält:

$$[\text{Hsr}] = K \cdot (E_{\text{Hsr}} + E_F)$$

$K = \text{Proportionalitätsfaktor}$

Der Extinktionskoeffizient für Harnsäure beträgt 0,0745 (= 0,075) für eine Lösung von 1 $\mu\text{g/ml}$ in einer 10 mm-Küvette. Für die Konzentration im Versuchsansatz gilt also:

$$[\text{Hsr}] = \frac{(E_F + E_{\text{Hsr}})}{0,075} [\mu\text{g/ml}]$$

Unter Berücksichtigung der Verdünnungen (und bei Aufrundung des Extinktionskoeffizienten) ergibt sich die Berechnung der Harnsäurekonzentration im Serum durch folgende Gleichung:

$$[\text{Hsr}]^+ = \frac{(E_F + E_{\text{Hsr}})}{0,075} \cdot \frac{3}{2} \cdot \frac{100}{1000} \cdot 25 [\text{mg}/100 \text{ ml}]$$

oder, wie sich durch Kürzen ergibt:

$$[\text{Hsr}] = (E_F + E_{\text{Hsr}}) \cdot 50 [\text{mg}/100 \text{ ml}]$$

⁺ hierbei bedeuten die einzelnen Faktoren folgendes:

- 3 korrigiert die Verdünnung des Serums (2 ml) durch den Zusatz der
- 2 Uricase-Gebrauchslösung (1 ml); um die Konzentration des Serums ohne Verdünnung zu erhalten, muss mit obigem Faktor multipliziert werden.

2.8. BESTIMMUNG VON KREATININ UND HARNSTOFF-N IM SERUM

Die Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration im Serum erfolgte im Autoanalyser der Firma TECHNIKON Co. Ltd., London (Zwei-Strassen-Autoanalyser, Baujahr 1969).

2.8.1. KREATININBESTIMMUNG

Kreatinin reduziert in alkalischer Lösung Pikrinsäure zu Pikraminsäure, deren rote Farbe photometrisch bei 505 nm bestimmt wird. Diese Methode wurde von STEVENS et al. (1961 (30)) angegeben.

2.8.2. HARNSTOFF-N-BESTIMMUNG

Bei der Umsetzung von Harnstoff-N mit Diacetylmonoxim und Eisenalaun entsteht ein Farbstoff, der zwischen 475 und 570 nm photometrisch bestimmt wird. Diese automatische Methode erfolgte nach SKEGGS (1957 (28)) und MARSH et al. (1957 (19)).

Der Faktor 25 berücksichtigt die Verdünnung des Serum vor der Messung (vgl. 2.7.2.1.) im Verhältnis 1 : 25 mit Glycinpuffer-Gebrauchslösung.

Der Quotient 1/1000 dient zur Umrechnung der Dimension μg in mg (siehe Benennung),

und schliesslich der Quotient 100/1 zur Umrechnung von mg/ml in $\text{mg}/100\text{ ml}$ ($\text{mg}\%$), einer Dimension, wie sie in der Medizin verwendet wird.

3 E R G E B N I S S E

3.1. PRIMÄRPARAMETER

3.1.1. HARNSÄUREKONZENTRATION IM PLASMA

Die Beschreibung der Harnsäureplasmaspiegel (P_{Hsr}) erfolgt getrennt in zwei Gruppen nach Art der Purinnucleotidbelastung (5'-AMP bzw. 5'-GMP) und nach Normo- (NU) und latenten Hyperurikämikern (HU).

In der Gruppe 5'-AMP waren die VP Nr.3; 4; 6 NU, in der Gruppe 5'-GMP waren die VP Nr.1; 5 NU, die VP Nr.2 HU.

Die VP Nr.7 und 8 entfallen bei der Beurteilung der P_{Hsr} , da sie, wie unter 2.1. schon erwähnt, erkrankten.

Das Verhalten der P_{Hsr} über den gesamten Versuch ist in Tabelle 7 (s. S.26) und Tabelle 8 (s. S.27) und in Abbildung 1 (s. S.28) und Abbildung 2 (s. S.29) zusammengefasst. Im einzelnen zeigt sich folgendes:

3.1.1.1. Verhalten der Harnsäureplasmaspiegel unter Normalkost bei allen Versuchspersonen

Unter Normalkost (NK) wurden die VP (vgl. Tabelle 9) 4 Tage lang beobachtet. In dieser Vorphase schwankten die P_{Hsr} ernährungsbedingt aller VP, weniger die der VP Nr.2 (HU), wie nebenstehende Mittelwerte, einschliesslich mittlerem Fehler zeigen; (die Zahlenangaben hinter dem Mittelwert ($\bar{x}$) bedeuten $\pm$ mittlerem Fehler ($s_{\bar{x}}$), wenn nicht anders angegeben)

VP Nr.	Gruppe	NU/ HU	P_{Hsr} (mg/100 ml)	
			Anfang der Vorphase	Ende der Vorphase
3; 4; 6	5'-AMP	NU	$5,8 \pm 1,13$	$5,1 \pm 0,77$
1; 5	5'-GMP	NU	$5,3 \pm 0,50$	$4,5 \pm 0,25$
2	5'-GMP	HU	5,0	5,4

TABELLE 7

Verhalten der P_{Hsr} ($\bar{x}$) unter Normalkost, mit Angabe der mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$)

Lfd. Nr.	Name	m/w	5'-AMP 5'-GMP	NU/ HU	Belastungsstufe 0 (keine Purin-Belastung)								Belastungsstufe I 5'-AMP: 8 mg/kg KG 5'-GMP: 8,80 mg/kg KG								Belastungsstufe II 5'-AMP: 17,48 mg/kg KG 5'-GMP: 17,60 mg/kg KG								- 35	Purindosis- Belastung
					Normalkost (NKG)				purinfreie Formaldit. (flüssig)				1				2				33	NK								
					1	4	8	8	11	12	14	17	19	21	22	24	28	31												
1	U.K.	w	5'-GMP	NU	4,8	4,3	4,1	3,8	3,4	3,2	3,5	4,0	3,7	4,0	4,0	3,5	4,6	4,4	5,6	5,8	4,7									
2	E.O.	m	5'-GMP	HU	5,0	5,4	5,6	5,0	4,9	4,7	5,5	5,8	6,3	5,7	5,6	7,1	7,7	6,1	7,8	6,1	5,2									
3	B.B.	w	5'-AMP	NU	3,8	3,6	3,3	3,3	3,0	2,8	3,5	3,8	4,3	3,8	4,2	4,7	5,2	5,3	5,9	6,1	5,2									
4	K.R.	m	5'-AMP	NU	6,0	6,0	4,7	4,5	3,8	3,6	5,3	5,8	5,4	5,2	5,6	7,0	5,9	7,8	6,3	5,9	4,7									
5	W.G.	m	5'-GMP	NU	5,8	4,8	3,6	4,8	4,0	4,2	4,8	6,4	5,3	4,8	5,0	6,5	6,9	5,5	5,8	5,9	4,7									
6	R.G.	m	5'-AMP	NU	7,6	6,8	6,5	5,1	5,0	5,2	6,9	6,9	6,0	6,4	6,2	6,4	7,5	6,8	7,8	8,0	4,5									
7	T.O.	m	5'-GMP	NU	7,1	6,0	5,9	6,5	5,7	5,6	5,8	5,0	5,3	5,3	4,6	5,6	6,0	5,7	5,9	5,2	4,7									
8	S.E.	w	5'-AMP	NU	4,0	3,8	4,8	3,2	2,6	2,8	3,8	4,2	3,4	3,3	3,6	4,6	3,5	3,7	3,5	4,3	3,1									
11 5		x			5,30	4,55	3,85	4,30	3,70	3,70	4,15	5,20	4,50	4,40	4,50	5,00	5,75	4,95	5,70	5,85	4,70									
		x			± 0,60	± 0,25	± 0,25	± 0,50	± 0,30	± 0,50	± 0,85	± 1,20	± 0,80	± 0,40	± 0,50	± 1,30	± 1,15	± 0,55	± 0,10	± 0,05	± 0,00									
11 46 8		x			5,8	5,1	4,8	4,3	3,9	3,9	5,3	6,8	5,2	5,1	8,3	6,0	6,5	6,6	6,7	4,7	4,1									
		w			± 1,13	± 0,77	± 0,94	± 0,36	± 0,60	± 0,80	± 0,90	± 0,98	± 0,55	± 0,76	± 0,70	± 0,69	± 0,61	± 0,77	± 0,58	± 0,47	± 0,43									
					Mittelwerte und mittlerer Fehler der Purin (mg/100 ml)																									

TABELLE 8

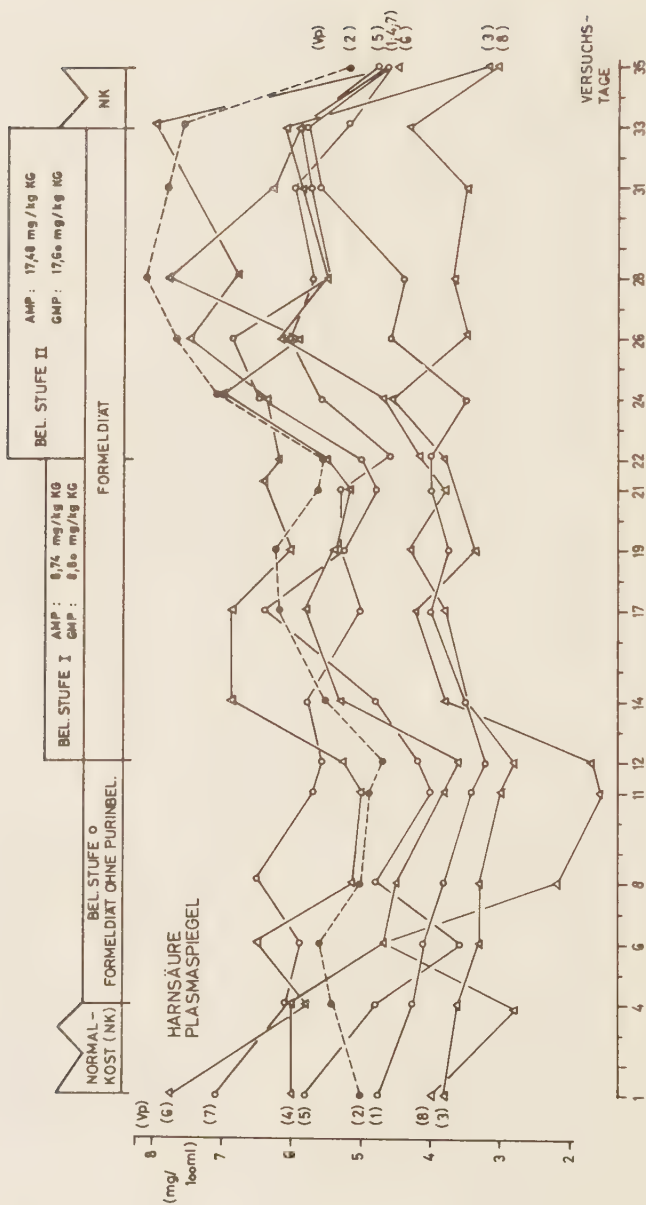
Harnsäureplasmaspiegel (mg/100 ml) aller VP, Einzel- und Mittelwerte, sowie Angabe der mittleren Fehler ($\bar{s}_x$), unter Normalkost, purinfreier Formeldität und Purinnucleotidbelastung mit 5'-AMP/5'-GMP

5'-AMP		Belastungsstufe 0						Belastungsstufe I						Belastungsstufe II						NK	Belastung
Versuchs- personen	3; 4; 6	1	4	6	8	11	12	14	17	19	21	22	24	26	28	31	33	35	P_{HSP} (mg/100 ml)	Versuchstag	
		Σx	17,4	15,3	14,4	12,9	11,7	11,7	15,6	16,5	15,6	15,3	15,9	18,0	19,5	19,8	20,1	20,1			12,3
		$\bar{x}$	5,8	5,1	4,8	4,3	3,9	3,9	5,2	5,5	5,2	5,1	5,3	6,0	6,5	6,6	6,7	6,7			4,1
		$s(\bar{x})$	1,95	1,33	1,62	1,01	1,03	1,38	1,71	1,69	0,96	1,32	1,21	1,19	1,06	1,33	1,00	1,16			0,61
		$\bar{s}(\bar{x})$	1,13	0,77	0,94	0,58	0,59	0,80	0,99	0,98	0,55	0,76	0,70	0,69	0,61	0,77	0,58	0,67			0,47
5'-GMP		Belastungsstufe 0						Belastungsstufe I						Belastungsstufe II						NK	Belastung
Versuchs- personen	1; 5	1	4	6	8	11	12	14	17	19	21	22	24	26	28	31	33	35	P_{HSP} (mg/100 ml)	Versuchstag	
		Σx	10,6	9,10	7,70	8,6	7,4	7,4	8,3	10,4	9,0	8,8	9,0	10,0	11,5	9,9	11,4	11,7			9,4
		$\bar{x}$	5,30	4,55	3,85	4,30	3,70	3,70	4,15	5,20	4,50	4,40	4,50	5,00	5,75	4,95	5,70	5,85			4,70
		$s(\bar{x})$	0,71	0,35	0,35	0,71	0,42	0,71	0,92	1,70	1,13	0,57	0,71	2,12	1,63	0,78	0,14	0,07			0,00
		$\bar{s}(\bar{x})$	0,50	0,25	0,25	0,50	0,30	0,50	0,65	1,10	0,80	0,40	0,50	1,50	1,15	0,55	0,10	0,05			0,00

TABELLE 9

Plasmaharnsäurespiegel (P_{HSP}) (mg/100 ml) bei Normourikämikern unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP (oben) und 5'-GMP (unten)

Summe der Einzelwerte (Σx), Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und mittlerer Fehler ($\bar{s}$)



VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL (EINZELWERTE; mg/100 ml) UNTER DOSIERTER 5'-AMP/5'-GMP ZUFÜHR, ALLER Vp. BEL-STUFE 0 = KEINE PURINNUCLEOTIDZUFÜHR; BEL-STUFE I = EINFACHE-, BEL-STUFE II = DOPELTE PURINNUCLEOTID-BELASTUNG PRO KG/KG, DIE BELASTUNGSHÖHEN ENTSPRECHEN 2 BZW. 4 g RNS.

Δ = 5'-AMP, NORMOURIKÄMIKER; $\circ$ = 5'-GMP, NORMOURIKÄMIKER; $\bullet$ = 5'-GMP, HYPERURIKÄMIKER.

ABBILDUNG 1

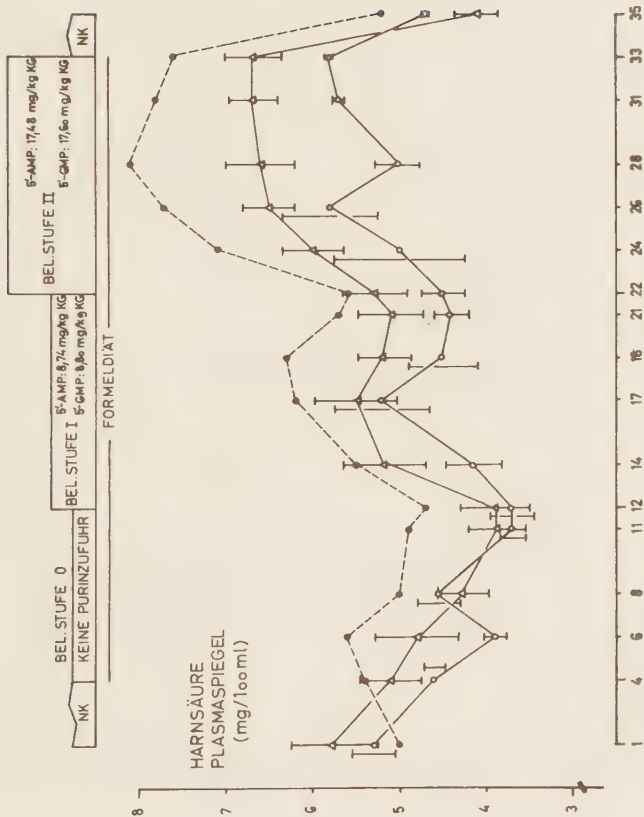


ABBILDUNG 2
VERHALTEN DER HARNSÄUREPLASMASPIEGEL UNTER DOSIERTER, ORALER BELASTUNG MIT 5'-AMP BZW. 5'-GMP. MITTELWERTE DER NORMOURIKAMIKER UNTER 5'-AMP (Δ) UND 5'-GMP (□), SOWIE EINZELWERTE DES HYPERURIKAMIKERS (VP.NR. 2) UNTER 5'-GMP (●—●). DIE SENKRECHTEN LINIEN GEBEN MITTLEREN FEHLER (97) AN. DIE LINIEN SIND Z. T. AUS ZEICHNERISCHEN GRÜNDEN IN DER REIHE DER 5'-GMP ETWAS VERSETZT.
NK = NORMALKOST

3.1.1.2. Verhalten der P_{Hsr}
während der Purinfreien Versuchsphase I
(Belastungsstufe 0) (vgl. Tabelle 10),

die vom 6. bis 12. Versuchstag (VT) dauerte, war ein gleichmässiges Abfallen der P_{Hsr} aller VP auf ein gewisses steady-state festzustellen, das am Ende (7. Tag der Vorphase) der Belastungsstufe 0 erreicht wurde.

Versuchsperson Nr.	Gruppe	NU/ HU	P_{Hsr} (mg/100 ml)	
			Ende der Vorphase	Ende der Bel.-Stufe 0
3; 4; 6	5'-AMP	NU	5,1 $\pm$ 0,77	3,9 $\pm$ 0,80
1; 5 2	5'-GMP	NU HU	4,55 $\pm$ 0,25 5,4	3,70 $\pm$ 0,50 4,7

TABELLE 10

Verhalten der P_{Hsr} während der purinfreien Versuchsphase (Belastungsstufe 0)

Damit war eine Verminderung der durchschnittlichen P_{Hsr} in der Gruppe 5'-AMP um 1,2 mg/100 ml, bzw. um 76 % und in der Gruppe 5'-GMP um 0,8 mg/100 ml, bzw. um 81 % zu verzeichnen, während der HU (5'-GMP) um etwas weniger, nämlich um 0,7 mg/100 ml, bzw. um 87 % des Ausgangswertes abfiel.

Die P_{Hsr} der NU liegen am Ende der Belastungsstufe 0 nur um 0,2 mg/100 ml auseinander - sie unterscheiden sich also nicht signifikant - während der HU einen fast 1 mg/100 ml höheren Wert zeigt.

3.1.1.3. Verhalten der P_{Hsr}
in der Versuchsphase II (Belastungsstufe I)

Die hier erfolgte orale Purin-Mononucleotidbelastung pro VP mit 8,74 mg 5'-AMP/kg KG, bzw. 8,80 mg 5'-GMP/kg KG, jeweils 2 g RNS entspre-

chend, bewirkte einen Anstieg der P_{Hsr} aller VP (vgl. Tabelle 11). Die steady-states wurden am letzten und vorletzten Tag der 10 tägigen Belastungsstufe erreicht.

Versuchsperson Nr.	Gruppe	NU/ HU	P_{Hsr} (mg/100 ml)	
			Ende der Bel.-Stufe 0	Ende der Bel.-Stufe I
3; 4; 6	5'-AMP	NU	$3,90 \pm 0,80$	$5,30 \pm 0,70$
1; 5 2	5'-GMP	NU HU	$3,70 \pm 0,50$ $4,70$	$4,50 \pm 0,50$ $5,60$

TABELLE 11

Verhalten der P_{Hsr} unter Belastung mit 8,74 mg 5'-AMP, bzw. 8,80 mg 5'-GMP/kg KG, entsprechend 2 g RNS

Die durchschnittlichen P_{Hsr} der NU erreichten zunächst mit $5,50 \pm 0,98$ mg/100 ml (5'-AMP) und mit $5,20 \pm 1,10$ mg/100 ml (5'-GMP am 17., bzw. 19.VT die höchsten Werte, und pendelten sich am 22.VT auf ein steady-state von $5,30 \pm 0,70$ mg/100 ml (5'-AMP), bzw. $4,50 \pm 0,50$ mg/100 ml (5'-GMP) ein; dies entsprach einem Anstieg der P_{Hsr} bis auf 136 % (5'-AMP), bzw. 122 % (5'-GMP) des Ausgangswertes, als der hier der letzte Wert unter NK gilt. Die durchschnittlichen P_{Hsr} des HU (5'-GMP) zeigten ein ähnliches Verhalten: am 17., bzw. 19.VT erreichte auch der HU mit 6,30 mg/100 ml seinen höchsten Wert und pendelte am 22.VT auf ein steady-state von 5,60 mg/100 ml ein, das damit einen Anstieg der P_{Hsr} bis auf 120 % des Ausgangswertes entsprach.

3.1.1.4 Verhalten der P_{Hsr} während der Versuchsphase III (Belastungsstufe II), vgl. Tabelle 12 (S.32)

Während dieser Belastungsstufe II, die 10 Tage dauerte (Purin-Mononucleo-

tidbelastung pro VP mit 17,48 mg 5'-AMP, bzw. 17,60 mg 5'-GMP/kg KG, jeweils 4 g RNS entsprechend), fand sich ein weiterer Anstieg der durchschnittlichen P_{Hsr} .

Versuchsperson Nr.	Gruppe	NU/ HU	P_{Hsr} (mg/100 ml)	
			Ende der Bel.-Stufe I	Ende der Bel.-Stufe II
3; 4; 6	5'-AMP	NU	$5,30 \pm 0,70$	$6,70 \pm 0,67$
1; 5 2	5'-GMP	NU HU	$4,50 \pm 0,50$ 5,60	$5,85 \pm 0,05$ 7,60

TABELLE 12

Verhalten der P_{Hsr} unter Belastung mit 17,48 mg 5'-AMP, bzw. 17,60 mg 5'-GMP/kg KG, entsprechend 4 g RNS

Vom Ausgangswert, als welcher der letzte Wert der P_{Hsr} in der Belastungsstufe 0 galt, stiegen die P_{Hsr} der normourikämischen VP auf maximal $6,70 \pm 0,67$ mg/100 ml unter 5'-AMP-Zufuhr und auf $5,85 \pm 0,05$ mg/100 ml unter Belastung mit 5'-GMP an. Da in dieser Stufe die maximalen Werte für die NU gleichzeitig den steady-state-Werten am Ende der Belastungsstufe II (31. und 33. VT) entsprechen, stellt dies einen endgültigen Anstieg der P_{Hsr} bei den NU um 172 % (5'-AMP), bzw. 157 % (5'-GMP) dar.

Dagegen steigt beim HU (5'-GMP) die P_{Hsr} auf maximal 8,10 mg/100 ml (28. VT) an, um dann geringfügig auf 7,60 mg/100 ml (33. VT) im steady-state abzufallen; dies entspricht einem Anstieg der P_{Hsr} vom Ausgangswert um 162 %.

Es zeigt sich, dass in der Belastungsstufe II die P_{Hsr} des HU ebenso wie in der Belastungsstufe I höher sind, als die der NU. Bemerkenswert ist ferner, dass bei den NU die P_{Hsr} unter Belastung mit 5'-AMP sowohl in der Belastungsstufe I, wie auch in der Belastungsstufe II über denen der Belastung mit 5'-GMP liegen.

3.1.1.5. Verhalten der P_{Hsr} in der Nachphase (Normalkost)

Die zweitägige Beobachtung der VP nach Beendigung der Purin-Mononucleotidbelastung unter NK zeigte praktisch gleichhohe P_{Hsr} (vgl. Tabelle 13), die alle unter dem Niveau der Werte am Ende der Belastungsstufe II (steady-states) lagen, aber noch über den Werten unter freigewählter Kost (NK) in der Vorphase (vgl. hierzu nach Tabelle 9, S.25).

Versuchsperson Nr.	Gruppe	NU/ HU	P_{Hsr} (mg/100 ml)	
			Ende der Bel.-Stufe II	Ende der Nachphase
3; 4; 6	5'-AMP	NU	$6,70 \pm 0,67$	$4,10 \pm 0,47$
1; 5 2	5'-GMP	NU HU	$5,85 \pm 0,05$ 7,60	$4,74 \pm 0,00$ 5,20

TABELLE 13

Verhalten der P_{Hsr} in der Nachphase (NK)

Die Mittelwerte der normourikämischen VP zeigen einen Abfall der P_{Hsr} unter NK in der Gruppe 5'-AMP von $6,70 \pm 0,67$ auf $4,10 \pm 0,47$ mg/100 ml, bzw. von $5,85 \pm 0,05$ auf $4,70 \pm 0,00$ mg/100 ml in der Gruppe 5'-GMP, und von 7,60 auf 5,20 mg/100 ml beim HU (5'-GMP).

Im Verhältnis zum Ausgangswert (Ende der Belastungsstufe 0) liegen die P_{Hsr} um 11 % (5'-AMP, NU), um 13 % (5'-GMP, NU) und um 11 % (5'-GMP, HU) höher, bzw. sind sie, bezogen auf den letzten Wert der Belastungsstufe II, um 39 % (5'-AMP, NU), um 20 % (5'-GMP, NU) und um 32 % (5'-GMP, HU) abgefallen. Damit lagen die P_{Hsr} , wie zu erwarten, nach Absetzen der Purin-Mononucleotidbelastung unter NK tiefer, als z.B. am Ende der Belastungsstufe II. Der HU weist auch hier wieder den höchsten P_{Hsr} auf.

Abbildung 1 (s. S.28) zeigt den Verlauf der Harnsäureplasmaspiegel in Einzelwerten, Abbildung 2 (s. S.29) in Mittelwerten pro Belastungsstufe.

3.1.1.6. Einfache Varianzanalyse der P_{Hsr} unter purinfreier Formeldiät unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

Die Aufgabe der einfachen Varianzanalyse besteht im vorliegenden Fall darin, den Einfluss der Purin-Mononucleotidzufuhr aus den P_{Hsr} zu sichern.

Die Varianzanalyse beruht auf einer rein mathematischen Zerlegung der "Quadratsumme" (= Summe der Quadrate der Abweichungen der Stichprobenwerte vom Mittelwert); hierbei zerlegt man in eine Summe von Bestandteilen; jeder Bestandteil entspricht einer bestimmten Variationsursache.

Unterscheiden sich die Belastungsstufe 0, I und II, bezogen auf die P_{Hsr} signifikant voneinander, so muss der mittels der Varianzanalyse berechnete Prüfwert F_{ber} grösser sein, als der in der Tabelle der F-Verteilung (16) nachgeschlagene Prüfwert F_{tab} .

Ist F_{ber} kleiner als F_{tab} , so liegt kein signifikanter Unterschied der mittleren P_{Hsr} pro Belastungsstufe vor, trotz unterschiedlicher Purin-Mononucleotidbelastung. Im einzelnen hat die Varianzanalyse folgendes ergeben:

Gruppe	VP Nr.	NU/ HU	$F_{ber} \geq F_{tab}$
5'-AMP	3; 4; 6	NU	11,26 > 6,63
5'-GMP	1; 5 2	NU	25,49 > 8,02
		HU	267,46 > 30,80

TABELLE 14

Varianzanalyse der P_{Hsr} . Vergleich der Prüfwerte F_{ber} und F_{tab}

Der Rechengang der einfachen Varianzanalyse ist im folgenden (s. S.35) für die NU der Gruppe 5'-AMP gezeigt.

$I_1(y)$	$I_2(y)$	$I_3(y)$
3,0	3,8	5,9
3,8	5,2	6,3
5,0	6,4	7,8
2,8	4,2	6,1
3,6	5,6	5,9
5,2	6,2	8,0

$n = 6$	$n = 6$	$n = 6$
$T_1 = 23,4$	$T_2 = 31,4$	$T_3 = 40,0$

$I_1 = 3,9$	$I_2 = 5,23$	$I_3 = 6,66$
$T_1^2 = 547,56$	$T_2^2 = 985,96$	$T_3^2 = 1600,0$
T_1^2	T_2^2	T_3^2
$\frac{T_1^2}{n_1} = 91,26$	$\frac{T_2^2}{n_2} = 164,33$	$\frac{T_3^2}{n_3} = 266,67$

Quelle der Varianz	Freiheitsgrade (FG) $FG = v$	Quadratsumme (SQ)	Mittlere Variation (MV)	$F_{\text{ber}} = \text{Prüfwert}$ (berechnet)	$F_{\text{tab}} = \text{Prüfwert}$ (aus der Tabelle der F-Verteilung)
1. Totalvarianz (Varianz der Gesamtverteilung)	$v_1 = N - 1$ 17	$S(y_j^2) - CT;$ 537,52 (vgl. 3.1.1.8.) $- 499,28$ 38,24	$MV_1 = \frac{SQ}{FG};$ $\frac{38,24}{17} = 2,2494;$		
2. Zwischenvarianz (Varianz der Mittel- werte der 3 Stich- proben 1, 2 und 3)	$v_2 = J - 1$ 2	$\frac{T^2}{n_j} - CT;$ 522,26 $- 499,28$ 22,98	$MV_2 = \frac{SQ}{FG};$ $\frac{22,98}{2} = 11,49;$	$\frac{MV_2}{MV_3} =$ $\frac{11,49}{1,02} =$ $\approx 11,26;$	für $v_2 = 2$ und $v_3 = 15$ bei 99 % 6,36;
3. Innerhalbvarianz (Varianz der einzelnen Stich- proben 1, 2 und 3)	$v_3 = N - J$ 15	$(1) - (2);$ 38,24 $- 22,28$ 15,26	$MV_3 = \frac{SQ}{FG};$ $\frac{15,26}{15} = 1,02;$		

3.1.1.7. Einfache Varianzanalyse
der Plasmaharnsäurekonzentration
der Versuchspersonen Nr.7 und Nr.8
unter purinfreier Formeldiät
und dosierter, öraler Belastung
mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

Für die Versuchspersonen Nr.7 (5'-GMP) und Nr.8 (5'-AMP) wurden eigene Varianzanalysen berechnet, um festzustellen, ob die Erkrankungen (Diarrhoe bzw. Grippe) einen direkten Einfluss auf die Plasmaharnsäurekonzentration hatten.

Die Varianzanalyse ergab, dass die errechneten Testwerte kleiner waren, als die Testwerte mit denen sie verglichen wurden (vgl. Tabelle 15).

Gruppe	Versuchsperson Nr.	NU/ HU	$F_{\text{ber}} \leq F_{\text{tab}}$
5'-GMP	7	-	1,70 < 9,55 (Diarrhoe)
5'-AMP	8	-	8,23 < 9,55 (Grippe)

TABELLE 15

Varianzanalyse der P_{Hsr} der erkrankten VP Nr.7 und Nr.8.
Vergleich der Prüfwerte F_{ber} und F_{tab}

Die Werte wurden also durch die interkurrenten Krankheiten gestört und daher nicht zur weiteren Berechnung herangezogen.

3.1.1.8. Regression, Korrelation und Bestimmtheitsmass, einschliesslich des Prüfquotienten zwischen dosierter, oraler Purinnucleotidbelastung und dem Anstieg der Plasmaharnsäurekonzentration

Zwischen den beiden veränderlichen Grössen 5'-AMP bzw. 5'-GMP (x ; mg/kg KG) und P_{Hsr} (y ; mg/100 ml) besteht eine Beziehung die durch Zufallseinflüsse überlagert wird. Die Purinnucleotide werden in ihrer Wirkung nie einer exakten Funktion der Dosierung entsprechen. Vielmehr werden sich die Parameter der Wirkungen selbst beim selben Probanden um eine mathematisch fassbare Beziehung (zeichnerisch: Kurve), die Regressionsfunktion, in zufälliger Art verteilen.

In dem vorliegenden Versuch ist die Dosierung eine unabhängige Veränderliche, die von ihr abhängige Dosiswirkung (P_{Hsr}) eine abhängige Variable. Im vorliegenden Falle wurde eine (lineare) Regressionsfunktion erster Art berechnet, d.h. die Gleichung derjenigen Geraden wurde bestimmt, für die die Summe der Quadrate der Abweichung vom theoretischen Kurvenwert minimal wird.

Die Formel der Regressionsgeraden Y lautet:

$$Y = \bar{y} + b_{yx} (x - \bar{x});$$

Hierbei ist $\bar{x}$ (Mittelwert der 5'-AMP- bzw. 5'-GMP-Belastung, mg/kg KG) die unabhängige, nicht zufällige Variable, $\bar{y}$ (Mittelwerte der P_{Hsr} , mg/100 ml) die abhängige zufällige Variable.

b_{yx} stellt in obiger Gleichung den Regressionskoeffizienten oder das Steigungsmass der Regressionsgeraden dar.

Wie aus Tabelle 16 (s. S.38) ersichtlich ist, ergibt sich bei Belastung mit 5'-AMP einerseits bzw. 5'-GMP andererseits ein unterschiedlich starkes Steigungsmass b_{yx} der Regressionsgeraden; die Belastung mit 5'-AMP weist sowohl bei den NU, als auch bei dem HU einen grösseren Anstieg der Harnsäureplasmaspiegel pro Belastungsstufe auf, als unter 5'-GMP-Zufuhr.

Die berechneten Regressionen lassen erkennen, dass unter 5'-AMP der Harnsäurespiegel der normourikämischen VP Nr. 3; 4; 6 um 0,16 mg/100 ml pro 1 mg zugeführtem 5'-AMP/kg KG, unter 5'-GMP um 0,12 mg/100 ml bei den normourikämischen VP Nr. 1; 5 und um 0,17 mg/100 ml beim HU, VP Nr. 2 pro 1 mg zugeführtem 5'-GMP/kg KG anstieg.

	5'-AMP	5'-GMP	
	NU VP Nr. 3; 4; 6	NU VP Nr. 1; 5	HU VP Nr. 2
Regression (Y)	$3,88 + 0,16x$	$3,60 + 0,12x$	$4,60 + 0,17x$
Bestimmtheitsmass (B) %	60,06 %	86,30 %	93,50 %
Korrelation (r)	0,775	0,929	0,964
Testwert (t_0)	4,90	25,08	7,60
Prüfwert (c)	1,75	1,81	2,13
Signifikanzniveau (p)	$p < 0,1$	$p < 0,1$	$p < 0,1$

TABELLE 16

Vergleichende Zusammenstellung der Regression (Y), Korrelation (r), des Bestimmtheitsmasses (b), des Test- (t_0) und Prüfwertes (c) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) der P_{Hsr} (mg/100 ml), unter Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

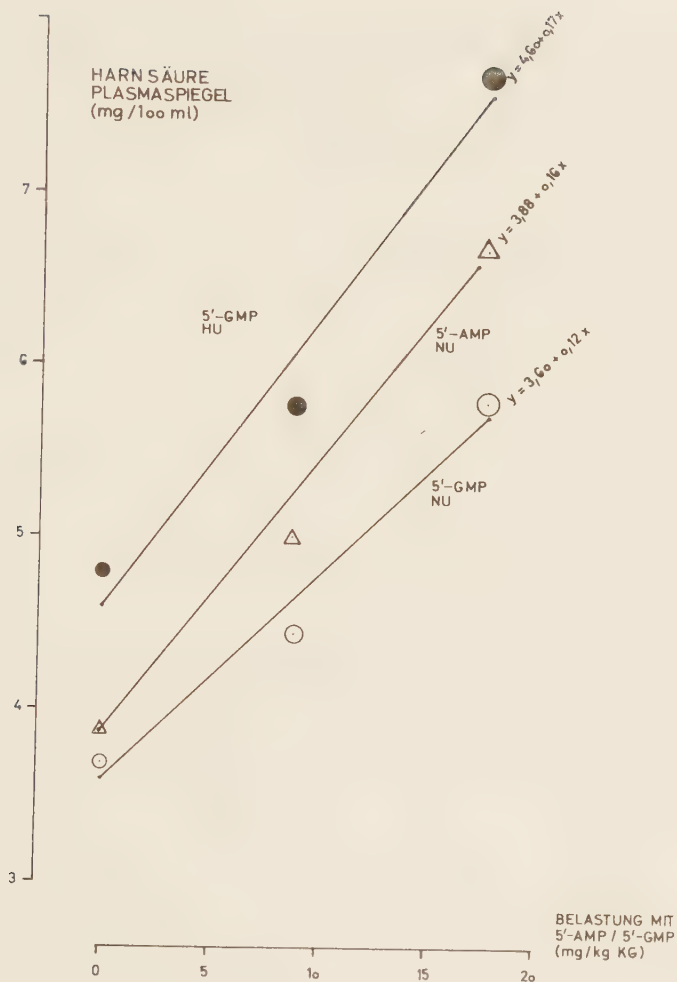


ABBILDUNG 3

LINEARE REGRESSION ZWISCHEN DER
HÖHE DER BELASTUNG MIT 5'-AMP BZW.
5'-GMP (mg / kg KG) UND DEM ANSTIEG
DER PLASMAHARNSAUREKONZENTRATION
(mg / 100 ml).

$\Delta / \circ$ NU, 5'-AMP / 5'-GMP } steady-states
 $\bullet$ HU, 5'-GMP } AM ENDE JEDER
 BELASTUNGSSTUFE

Mit Hilfe des Steigungsmasses konnte an dieser Stelle der Hyperurikämiker (VP Nr.2) rechnerisch bestätigt werden; nicht nur die Ausgangswerte der P_{Hsr} lagen höher, sondern auch das Steigungsmass b_{yx} hatte im Vergleich zu den Normurikämikern unter 5'-GMP-Zufuhr einen grösseren Wert aufzuweisen. Die graphische Darstellung dieser Zusammenhänge zeigt Abbildung 3 (s. S.39).

Die Berechnung der Regression zwischen Belastung mit Purin-Mononucleotiden und dem P_{Hsr} ist hier am Beispiel der Gruppe 5'-AMP, VP Nr.3; 4; 6 gezeigt: (vgl. FRANKE 1969 (9)).

Bel.- Stufe	VT	VP	5'-AMP (mg/kg KG) (x)	P _{Hsr} (y)	xy	x ²	y ²
0	11	3	0	3,0	0	0	9,00
		4	0	3,8	0	0	14,44
		6	0	5,0	0	0	25,00
	12	3	0	2,8	0	0	7,84
		4	0	3,6	0	0	12,96
		6	0	5,2	0	0	27,04
I	21	3	8,74	3,8	33,212	76,3876	14,44
		4	8,74	5,2	45,448	76,3876	27,04
		6	8,74	6,4	55,963	76,3876	40,96
	22	3	8,74	4,2	36,708	76,3876	17,64
		4	8,74	5,6	48,944	76,3876	31,36
		6	8,74	6,2	54,188	76,3876	38,44
II	31	3	17,48	5,9	103,132	305,5504	34,81
		4	17,48	6,3	110,124	305,5504	39,69
		6	17,48	7,8	136,344	305,5504	60,84
	33	3	17,48	6,1	106,628	305,5504	37,21
		4	17,48	5,9	103,132	305,5504	34,81
		6	17,48	8,0	139,840	305,5504	64,00
S			157,32	94,8	973,636	2291,628	537,52
$\bar{x}; \bar{y};$			8,74	5,26			

1. Berechnung der Regressionsgeraden Y

$$\begin{aligned}
 S_{xy} &= S(xy) - \frac{S(x) \cdot S(y)}{n} \\
 &= 973,636 - \frac{157,32 \cdot 94,8}{18} \\
 &= \underline{145,084};
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 S_x &= S(x^2) - \frac{S(x)^2}{n}; \\
 &= \underline{916,6512};
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 S_y &= S(y^2) - \frac{S(y)^2}{n}; \\
 &= \underline{499,28};
 \end{aligned}$$

aus S_{xy} und S_x ergibt sich das Steigungsmass b_{yx} :

$$\begin{aligned}
 b_{yx} &= \frac{S_{xy}}{S_x}; \\
 &= 0,1582 = \underline{0,16};
 \end{aligned}$$

die Gleichung der Regressionsgeraden ergibt sich durch Einsetzen:

$$\begin{aligned}
 Y &= \bar{y} + b_{yx} (x - \bar{x}); \\
 &= 5,26 + 0,16 (x - 8,74); \\
 Y &= \underline{3,86 + 0,16x};
 \end{aligned}$$

2. Berechnung der Korrelation

$$\begin{aligned}
 r &= \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_x \cdot S_y}}; \\
 &= \underline{0,775};
 \end{aligned}$$

3. Bestimmtheitsmass B:

$$\begin{aligned}
 B &= r^2 \cdot 100 (\%); \\
 &= 0,775^2 \cdot 100; \\
 &= \underline{60,06 \%};
 \end{aligned}$$

4. Berechnung des Prüfquotienten t_0 :

$$\begin{aligned}
 t_0 &= r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}} \\
 &= 0,775 \sqrt{\frac{18-2}{1-0,6006}} \\
 &= \underline{4,90};
 \end{aligned}$$

Da für $v = n - 1 = 200$ die STUDENT-Verteilung gilt, wird der ermittelte Prüfquotient in den Tafeln der STUDENT-Verteilung nachgeschlagen (GEIGY, 1969 (10)).

Für $t_0 = 4,90$ und $v = 16$ gilt:

5. Ermittlung des Testwertes c :

$$c = \underline{1,75};$$

bei einem Signifikanzniveau von 1 % oder $p < 0,1$; somit ist das Messergebnis statistisch signifikant.

Die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten r und des Bestimmtheitsmasses $r^2 \cdot 100 = B$ (%) für die Beziehung der Veränderlichen x (5'-AMP bzw. 5'-GMP) und y (P_{Hsr}) gibt Aufschluss über den Zusammenhang der Variablen untereinander.

Der Korrelationskoeffizient liegt zwischen -1 und $+1$ (Werte von -1 bzw. $+1$ bedeuten totale Abhängigkeit, 0 keine Abhängigkeit). Je mehr sich r gegen ± 1 nähert, ist eine umso grössere Abhängigkeit festzustellen. Für beide Belastungsgruppen ergaben sich Korrelationskoeffizienten von $r = 0,775$ bis $r = 0,964$.

Zur weiteren Verdeutlichung des Zusammenhanges beider Variablen wurde das Bestimmtheitsmass $B = r^2 \cdot 100$ (%) herangezogen. B ist ein direktes Mass für die Enge des Zusammenhanges der beiden Variablen und gibt die prozentuale Abhängigkeit der Variablen P_{Hsr} von der zugeführten Menge an Purinmononucleotiden an, d.h. die Abhängigkeit ist umso grösser, je mehr sich B gegen 100 % nähert.

Unter Belastung mit 5'-AMP liessen sich $60,06$ % der gemessenen P_{Hsr} der VP Nr.3; 4; 6 direkt auf 5'-AMP zurückführen. Unter Belastung mit 5'-GMP betrug das Bestimmtheitsmass der NU, VP Nr.1; 5 $86,30$ % und das des HU, VP Nr.2 $93,50$ %.

Mit Hilfe des Prüfquotienten t_0 wurde nun noch untersucht, in wie weit sich der Korrelationskoeffizient r der Stichprobe auf die dazugehörige Grundgesamtheit übertragen lässt, d.h. in wie weit der Korrelationskoeffizient der Populationen (hier die jeweilige P_{Hst} pro Belastungsstufe) von 0 verschieden ist. Dies geschah mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten und den Prüfwerten (c) der STUDENT-Verteilung (16).

Ist der Prüfwert t_0 grösser als der Testwert c , kann die Nullhypothese verworfen werden: der Korrelationskoeffizient der Stichprobe wäre demnach von 0 verschieden. Das t_0 jeder Stichprobe erwies sich im vorliegenden Versuch bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ grösser als der Testwert c , so dass die Nullhypothese in keinem Falle angenommen werden musste.

3.1.2. VERHALTEN DER KREATININKONZENTRATION IM PLASMA UNTER DOSIERTER, ORALER PURINNUCLEOTID-BELASTUNG

Die Kreatininkonzentrationen im Plasma (P_{Kr}) aller Versuchspersonen lag während des gesamten Versuches im Normbereich, und zwar zwischen 0,80 und 1,15 mg/100 ml. Die P_{Kr} zeigten keine Abhängigkeit zur stufenweisen Purinnucleotid-Belastung (vgl. Tabelle 17, S.44).

3.1.3. VERHALTEN DER HARNSTOFF-N-KONZENTRATION IM PLASMA UNTER DOSIERTER, ORALER PURINNUCLEOTID-BELASTUNG

Die Harnstoff-N-Konzentration im Plasma (P_{Hst-N}) bewegten sich während des gesamten Versuches bei allen Versuchspersonen im Normbereich von 12 mg/100 ml bis 25 mg/100 ml. Der niedrigste Wert lag bei 10,5 mg/100 ml (VP Nr.1, 8.VT), der höchste bei 24,5 mg/100 ml (VP Nr.4, 22.VT). Über den Versuch hin konnte trotz stufenweiser, oraler Purinnucleotid-Belastung unter den Bedingungen einer Formeldiät keine Abhängigkeit der P_{Hst-N} festgestellt werden (vgl. Tabelle 18, S.45).

Lfd. Nr.	5'-AMP/ 5'-GMP	NU/ HU	I					II					Belastungsstufe
			1	17	19	21	22	24	26	28	31	33	
			NK	Formeldiät									NK
1	5'-GMP	NU	0,8	0,85	0,9	0,9	0,9	0,85	0,9	0,8	0,8	0,8	Kreatinin- spiegel im Serum (mg/100 ml) (P _{Kr})
2	5'-GMP	HU	1,15	1,15	1,3	1,15	1,0	1,1	1,25	1,1	1,15	1,1	
3	5'-AMP	NU	0,8	0,9	1,0	0,95	1,0	0,85	1,0	0,9	1,0	0,8	
4	5'-AMP	NU	1,05	1,2	1,2	1,25	1,25	1,2	1,3	1,2	1,1	1,1	
5	5'-GMP	NU	0,9	1,0	1,0	0,9	1,0	0,85	1,0	0,9	0,85	0,9	
6	5'-AMP	NU	1,0	1,1	1,1	1,2	1,1	1,0	1,2	1,1	1,0	1,1	
7	5'-GMP	-	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	0,95	0,9	0,9	P _{Kr} Mittelwerte (mg/100 ml)
8	5'-AMP	-	0,75	0,8	0,8	0,95	0,9	0,7	0,95	0,8	0,7	0,8	
$\bar{x}_1, 5$	(5'-GMP)		0,8	0,93	0,9	0,9	0,9	0,85	0,9	0,8	0,8	0,9	
$\bar{x}_3, 4, 6$	(5'-AMP)		0,95	1,0	1,1	1,1	1,1	1,02	1,2	1,0	1,0	1,0	

TABELLE 17

Kreatinkonzentration im Plasma aller VP (Einzel- und Mittelwerte: mg/100 ml), unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

NK = Normalwert

I = Belastungsstufe I

II = Belastungsstufe II

Lfd. Nr.	5'-AMP / 5'-GMP	NU/ HU	NK	0				I				II				Belastungsstufe
				1	8	12	14	19	21	24	26	28	31	33		
1	5'-GMP	NU	13,0	10,5	14,5	14,0	17,0	12,0	16,5	13,0	11,5	21,0	Harnstoff-N- Konzentration im Plasma (mg/100 ml) ($\bar{P}^{\text{Hist-N}}$)	Versuchstag		
2	5'GMP	HU	18,0	21,5	22,5	20,5	23,0	16,5	21,0	18,5	17,5	22,5			23,5	
3	5'-AMP	NU	14,0	19,0	20,5	19,5	19,5	15,5	19,0	15,0	15,5	16,5			17,0	
4	5'-AMP	NU	24,0	23,5	26,5	23,5	25,0	20,0	24,5	23,5	25,0	23,5			22,5	
5	5'-GMP	NU	18,0	15,5	18	19,0	17,5	14,5	18,0	14,0	18,5	16,0			17,0	
6	5'-AMP	NU	16,0	14,0	19,0	22,0	21,0	16,0	18,0	16,5	17,5	15,0			18,0	
7	5'-GMP	-	17,5	21,5	25,0	24,0	23,5	19,0	21,5	19,0	18,0	20,5			21,0	
8	5'-AMP	-	14,0	14,5	18,0	20,0	20,0	18,0	18,0	14,0	21,0	21,0			21,0	
$\bar{x}_1$; 5	(5'-GMP)		13,5	13,0	16,5	16,5	17,3	13,3	17,3	13,5	15,0	13,8	14,5	$P^{\text{Hist-N}}$ Mittelwerte (mg/100 ml)		
$\bar{x}_3$; 4; 6	(5'-AMP)		18,0	18,8	22,0	21,7	21,8	17,2	20,5	18,3	19,3	18,3	19,2			

TABELLE 18

Harnstoff-N-Konzentration im Plasma aller VP (Einzel- und Mittelwerte; mg/100 ml) unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

NK = Normalkost

I = Belastungsstufe I

II = Belastungsstufe II

3.1.4. GEWICHT DER VERSUCHSPERSONEN WÄHREND DES VERSUCHES

Wie Tabelle 19 (s. S.47) zeigt, hatte das Gewicht der VP Nr.1; 2; 3 unter der purinfreien Formeldiät (VT Nr.5 bis VT Nr.34) um durchschnittlich 0,68 kg zugenommen, das der restlichen Versuchspersonen um durchschnittlich 0,86 kg abgenommen. Die VP Nr.7 und 8 sind nicht eingeschlossen. Über die Dauer von 29 Tagen können diese Gewichtsschwankungen vernachlässigt werden.

3.2. SEKUNDÄRPARAMETER

3.2.1. GRÖSSE UND VERHALTEN DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE WÄHREND DER BELASTUNGSSTUFEN I UND II

Das pro Minute von allen Glomerula filtrierte Volumen lässt sich indirekt nach der Clearancemethode bestimmen. Im vorliegenden Versuch wurde als Glearancesubstanz das endogen gebildete Kreatinin verwendet. Im Bereich einer P_{Kr} von 0,80 bis 1,1 mg/100 ml, die im vorliegenden Fall weder unter- noch überschritten wurden, erfüllt Kreatinin die Forderungen, die an Clearancesubstanzen gestellt werden (BUCHBORN 1970 (6)). Kreatinin ist nicht toxisch, frei filtrierbar, wird tubulär weder sezerniert noch resorbiert und in der Niere weder abgebaut noch neu gebildet.

Im vorliegenden Falle ist für Kreatinin die pro Zeiteinheit filtrierte Menge gleich der im Endharn pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Menge:

$$C_{Kr} \cdot P_{Kr} = U_{Kr} \cdot V_U$$

Nach $C_{Kr} = \text{GFR}$ aufgelöst:

$$C_{Kr} = \text{GFR} = \frac{U_{Kr}}{P_{Kr}} \cdot V_U \cdot (\text{ml/min})$$

U_{Kr} = Kreatininkonzentration im Endharn (mg/100 ml)

P_{Kr} = Kreatininkonzentration im Plasma (mg/100 ml)

V_U = Harnzeitvolumen (ml/min)

f = Zur Standardisierung der Werte auf eine Idealperson mit der Körperoberfläche (Ko) $1,73 \text{ m}^2$, dient der Standardisierungsfaktor f;

Versuchs- Tag	Belastungs- Stufe	1	2	3	4	5	6	7	8	Versuchsperson
		5-GMP	5-GMP	5-AMP	5-AMP	5-GMP	5-AMP	5-GMP	5-AMP	5-AMP 5-GMP
		NU	HU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU HU
1	NK	41,0	73,9	61,6	69,2	81,4	72,0	65,0	50,7	Körpergewicht (kg)
4		41,3	74,0	60,5	69,1	83,0	72,0	64,0	50,4	
6	0	40,8	72,9	59,8	68,4	80,7	72,0	64,0	50,4	
8		41,0	73,0	60,0	68,3	80,6	72,5	63,0	49,7	
11		41,1	74,2	60,5	68,4	80,6	72,0	63,0	49,9	
12		41,3	74,2	60,5	68,6	80,6	72,0	62,7	50,1	
14	I	41,2	73,9	60,9	68,3	80,4	72,0	63,3	50,5	
16		41,4	73,4	60,7	68,5	80,1	72,0	63,0	50,5	
18		41,6	73,9	60,7	68,9	80,2	71,6	63,3	50,7	
21		41,7	73,7	60,8	68,4	80,1	71,3	62,9	49,9	
22		41,6	73,7	60,4	68,0	80,0	71,2	62,4	50,3	
24	II	41,7	73,4	60,7	68,0	80,0	71,0	62,7	50,0	
26		41,8	73,6	61,1	67,5	80,5	71,2	62,0	49,2	
28		42,0	73,5	60,8	67,9	79,9	71,4	62,8	49,1	
31		41,8	73,7	60,0	67,5	79,9	71,1	62,0	49,1	
33		41,2	72,3	59,6	67,9	79,7	70,5	61,2	50,0	
35	NK	42,3	73,8	61,0	69,0	80,4	72,0	63,9	51,3	
$\bar{x}_{1-8}$		41,5	73,7	60,6	68,3	80,5	71,6	63,0	50,1	

TABELLE 19

Körpergewicht (kg) aller Versuchspersonen während des Versuches.
Mittelwerte ($\bar{x}$) der Versuchspersonen 1-8.

NK = Normalkost

0 = purinfreie Formeldiät

I = Belastungsstufe I (5'-AMP: 8,74 mg/kg KG;
5'-GMP: 12,06 mg/kg KG)

II = Belastungsstufe II (5'-AMP: 17,48 mg/kg KG;
5'-GMP: 24,12 mg/kg KG)

$$f = \frac{1,73}{K_o};$$

(U_{Kr} und V_U sind anderenorts niedergelegt; vgl. Dissertation EHRHART, 1973 (8)).

Bei der Berechnung wurden die V_U , die zwischen den einzelnen Tagen der Blutabnahme lagen, mit einbezogen, indem die V_U am Tage der Blutabnahme mit den dazwischen gelegenen V_U als ein (Mittel-)Wert zusammengefasst wurden.

Die glomerulären Filtrationsraten (GFR) lagen unter Normalkost zwischen 85,0 und 175,6 ml/min. Damit lagen die GFR über dem Normbereich von 125 ± 25 ml/min.

Am Ende der Belastungsstufe I lagen die mittleren GFR der VP Nr.1; 5 (5'-GMP, NU) bei 86,5, der VP Nr.3; 4; 6 (5'-AMP, NU) bei 90,4 und der VP Nr.2 (5'-GMP, HU) bei 88,7 ml/min. Die Mittelwerte in der Belastungsstufe I unterschieden sich also nur geringfügig.

Von ihrem Ausgangswert (Belastungsstufe I) stiegen die GFR auf 125,4 (145 %) unter Belastung mit 5'-GMP (NU), auf 111,7 (123 %) unter Belastung mit 5'-AMP (NU), auf 113,9 ml/min (128 %) unter Belastung mit 5'-GMP (HU). Die erhöhte Purinnucleotidbelastung hatte demnach auch eine Erhöhung der GFR sowohl bei den NU, als auch beim HU zur Folge (vgl. Tabelle 20, S.49).

3.2.2. GRÖSSE UND VERHALTEN DER GLOMERULÄREN FILTRATION DER HARNSÄURE UNTER DOSIERTER, ORALER PURINNUCLEOTIDBELASTUNG

Die glomeruläre Filtration der Harnsäure (GFR_{Hsr}) ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$GFR_{Hsr} = P_{Hsr} \cdot C_{Kr} \text{ (mg/min)}$$

P_{Hsr} = Harnsäureplasmakonzentration (mg/100 ml)

C_{Kr} = Kreatinin-Clearance (ml/min = GFR (3.2.1.))

Wie aus Tabelle 21 (s. S.50) ersichtlich ist, stiegen mit erhöhter Purinnucleotid-Belastung die Mengen an Harnsäure im Glomerulumfiltrat, ent-

		5-GMP			5-AMP			
Belastungs- Stufe	Versuchs- Tag	1	5	2	3	4	6	Versuchs- person
NK	1	85,0	-	175,6	87,8	173,2	-	GFR ml/min
I	17	79,2	107,3	119,3	104,5	95,2	66,8	
	19	74,2	96,8	80,9	89,4	65,8	92,5	
	21	75,0	100,2	96,5	125,3	84,5	84,7	
II	22	104,6	111,9	125,0	161,1	85,6	87,4	
	24	104,5	127,0	95,8	107,9	75,4	54,4	
	26	55,5	70,6	62,3	78,8	64,5	78,7	
	28	89,3	119,6	114,1	103,2	84,8	164,2	
	31	-	167,2	113,7	114,2	87,9	125,9	
$\bar{x}_{1,5}$	I	86,5		88,7	$\bar{x}_{3,4,6}$	90,4		
	II	125,4		113,9		111,7		

TABELLE 20

Verhalten der glomerulären Filtration = GFR bzw. C_{Kr} (ml/min unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP/5'-GMP der Versuchspersonen Nr.1-6. Mittelwerte ($\bar{x}$) der Versuchspersonen (VP) Nr.1; 5 (NU, 5'-GMP) und der VP Nr.3; 4; 6 (NU, 5'-AMP) und des HU, VP Nr.2 (5'-GMP)

NK = Normalkost

I = Belastungsstufe I (5'-AMP: 8,74 mg/kg KG;
5'-GMP: 12,06 mg/kg KG)

II = Belastungsstufe II (5'-AMP: 17,48 mg/kg KG;
5'-GMP: 24,12 mg/kg KG)

NU = Normourikämiker

HU = Hyperurikämiker

		5-GMP			5-AMP			
Belastungs- Stufe	Versuchs- Tag	1	5	2	3	4	6	Versuchs- person
NK	1	4,08	-	8,48	3,34	10,39	-	GFR _{Hsr} mg/min
I	17	3,17	6,84	7,39	3,97	5,52	4,61	
	19	2,74	5,13	5,09	3,84	3,56	5,55	
	21	3,00	4,86	5,50	4,76	4,39	5,42	
II	22	4,19	5,59	7,00	6,77	4,79	5,41	
	24	3,66	8,26	6,79	5,07	5,28	3,48	
	26	2,55	4,87	4,79	4,89	3,81	5,91	
	28	3,93	6,58	9,24	5,47	6,62	11,16	
	31	-	9,69	8,87	6,74	5,54	9,82	
$\bar{x}_{1,5}$	I	3,94		5,29	$\bar{x}_{3,4,6}$	4,59		
	II	6,73		9,06		7,56		

TABELLE 21

Verhalten der glomerulären Filtration an Hsr (mg/min) = GFR_{Hsr} unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP/5'-GMP der Versuchspersonen (VP) Nr. 1-6.

Mittelwerte ($\bar{x}$) der VP Nr. 1, 5 (NU, 5'-GMP), der VP Nr. 3, 4, 6 (NU, 5'-AMP) und des HU VP Nr. 2 (5'-GMP)

NK = Normalkost

I = Belastungsstufe I (5'-AMP: 8,74 mg/kg KG;
5'-GMP: 8,80 mg/kg KG)

II = Belastungsstufe II (5'-AMP: 17,48 mg/kg KG;
5'-GMP: 17,60 mg/kg KG)

NU = Normourikämiker

HU = Hyperurikämiker

sprechend der erhöhten P_{Hsr} . Die normourikämischen Versuchspersonen Nr. 1; 5 hatten einen Anstieg um 170 % von 3,94 auf 6,73 mg/min (5'-GMP), bzw. um 165 % von 4,59 auf 7,56 mg/min (VP Nr. 3; 4; 6, 5'-AMP) vom Ausgangswert (Belastungsstufe I) zu verzeichnen. Der HU, VP Nr. 2 (5'-GMP) zeigte einen Anstieg um 166 % von 5,29 auf 9,06 mg/min des Ausgangswertes. Bezogen auf die GFR_{Hsr} liegt der HU über den NU; die NU ihrerseits unterscheiden sich nur in einem geringen Mass, wobei die Belastung mit 5'-AMP höhere GFR_{Hsr} bewirkte.

3.2.3. HARNSÄURE-CLEARANCE

3.2.3.1. Grösse und Verhalten der Harnsäure-Clearance (C_{Hsr}) während des gesamten Versuches unter dosierter, oraler Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

Die C_{Hsr} berechnet sich nach folgender Formel:

$$C_{\text{Hsr}} = \frac{U_{\text{Hsr}}}{P_{\text{Hsr}}} \cdot \text{HZV} \cdot f \text{ (ml/min)}$$

U_{Hsr} = Konzentration der Harnsäure im Endharn (mg/100 ml) (siehe Dissertation EHRHART, 1973 (8))

P_{Hsr} = Konzentration der Harnsäure im Plasma (mg/100 ml)

HZV = Harnzeitvolumen (ml/min) (siehe Dissertation EHRHART, 1973, (8))

f = Quotient aus der Idealkörperoberfläche = $1,73 \text{ m}^2$ und der Körperoberfläche der jeweiligen VP

U_{Hsr} und HZV (V_{U}) sind als Mittelwert in die Berechnungen eingegangen, d.h. die V_{U} und die U_{Hsr} zwischen den Tagen der Blutabnahme (Bestimmung der P_{Hsr}) wurden mit den betreffenden Werten am Tage der Blutabnahme zu einem Mittelwert zusammengefasst.

Die Mittelwerte der Harnsäure-Clearance (C_{Hsr}) der normourikämischen VP Nr. 1; 5 (spätere 5'-GMP-Belastung) betrugen in der Belastungsstufe 0

unter purinfreier Formeldiät 5,9 ml/min, die der normourikämischen VP Nr.3; 4; 6 (spätere 5'-AMP-Belastung) 5,2 ml/min; damit lagen die C_{Hsr} -Werte höher als die des HU, VP Nr.2 (spätere 5'-GMP-Belastung) mit 4,1 ml/min.

Unter Purinnucleotidbelastung war von Belastungsstufe zu Belastungsstufe ein Anstieg der durchschnittlichen C_{Hsr} zu beobachten.

Von ihrem Ausgangswert (Belastungsstufe 0) stieg die C_{Hsr} in der Belastungsstufe I der VP Nr.1; 5 (NU, 5'-GMP) auf 8,0 ml/min, bzw. 139 %, die der VP Nr.3; 4; 6 (NU, 5'-AMP) auf 6,8 ml/min, bzw. 131 % und die des HU, VP Nr.2 (5'-GMP) auf 5,4 ml/min, bzw. 132 % an.

In der Belastungsstufe II stieg die C_{Hsr} der VP Nr.1; 5 (NU, 5'-GMP) auf 10,6 ml/min, bzw. 180 %, die der VP Nr.3; 4; 6 (NU, 5'-AMP) auf 9,5 ml/min, bzw. 183 % und die des HU, VP Nr.2 (5'-GMP) auf 6,7 ml/min, bzw. 164 % des Ausgangswertes an (vgl. Tabelle 22, s. S.53 und Abbildung 4, s. S.54).

Der HU zeigte also auch unter Purinnucleotidbelastung im Gegensatz zu den NU die niedrigsten C_{Hsr} -Werte; die Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP führte bei den NU zu durchschnittlich gleich grossen C_{Hsr} -Werten.

3.2.3.2. Varianzanalyse der Harnsäure-Clearance

Die Varianzanalyse der C_{Hsr} -Werte pro Belastungsstufe und -Gruppe zeigte, dass die Mittelwerte sich von Belastungsstufe zu Belastungsstufe signifikant unterscheiden (vgl. Tabelle 23, S.53). Die C_{Hsr} der NU der 5'-GMP-Belastungsgruppe wiesen das niedrigste Signifikanzniveau auf. Der Testwert F_{ber} war jedoch in jedem Falle grösser als der Testwert F_{tab} , mit dem er verglichen wurde.

Gruppe	VP Nr.	NU/HU	F_{ber}	F_{tab}
5'-AMP	3; 4; 6	NU	50,9	6,01
	1; 5	NU	9,42	7,21
5'-GMP	2	HU	54,88	10,9

TABELLE 23

Varianzanalyse der C_{Hsr} . Vergleich der berechneten Prüfwerte F_{ber} mit den aus der Tabelle der F-Verteilung entnommenen Prüfwerten F_{tab}

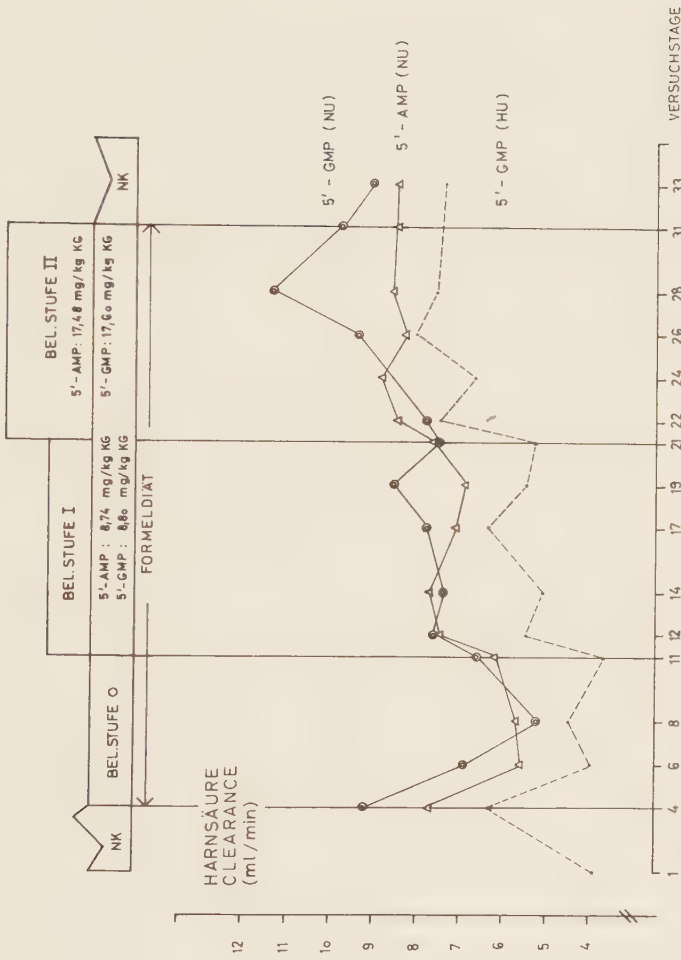


ABBILDUNG 4 VERHALTEN DER HARNSÄURECLEARANCE (C_{Hsr} , ml/min) DER 5'-AMP- BZW. 5'-GMP-GRUPPE (MITTELWERTE VON 3 BZW. 2 VP); EINZELWERTE DES HU, VP NR. 2 (5'-GMP)

3.2.3.3. Regression, Korrelation, Bestimmtheitsmass
und Prüfquotient
für die Beziehung zwischen
dosierter, oraler Purinnucleotidbelastung
und der Grösse der Harnsäure-Clearance

Die Berechnung der Regression zwischen der Höhe der Purinnucleotidbelastung und der Höhe der C_{Hsr} ergab für die Belastung mit 5'-AMP (VP Nr. 3; 4; 6) ein grösseres Steigungsmass: $b_{yx} = 0,25$ als für die NU unter Belastung mit 5'-GMP (VP Nr. 1; 5): $b_{yx} = 0,26$. Der HU, VP Nr. 2 (5'-GMP) zeigte das geringste Ansteigen der C_{Hsr} pro Belastungsstufe: $b_{yx} = 0,13$.

	5'-AMP	5'-GMP	
	NU, VP Nr. 3; 4; 6	NU, VP Nr. 1; 5	HU, VP Nr. 2
Regression (Y)	$5,01 + 0,25x$	$5,89 + 0,26x$	$4,40 + 0,13x$
Korrelation (r)	0,8252	0,8855	0,8105
Bestimmtheitsmass (B)%	68,10	79,21	65,61
Testwert (t_0)	6,23	6,14	7,06
Prüfwert (c)	2,12	2,23	3,18
Signifikanzniveau (p)	0,05	0,05	0,05

TABELLE 24

Vergleichende Zusammenstellung der Regression (Y), der Korrelation (r), des Bestimmtheitsmasses (V), des Test- (t_0) und Prüfwertes (c) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) der C_{Hsr} (ml/min) unter Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP

NU = Normourikämiker

HU = Hyperurikämiker

Die Ausgangswerte lagen beim Hyperurikämiker ebenfalls tiefer (4,40 ml/min) als bei den NU unter 5'-GMP-Belastung (5,89 ml/min) bzw. unter 5'-AMP-Belastung (5,01 ml/min). Die Korrelationen waren straff, der Korrelationskoeffizient von Null verschieden bei einem Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$); bei den NU VP Nr. 3; 4; 6 (5'-AMP) liessen sich 68,10% bei den NU VP Nr. 1; 5 (5'-GMP) 79,21% und beim HU VP Nr. 2 (5'-GMP) 65,61% der Harnsäureclearanceerhöhung direkt auf die Purinmononucleotidbelastung zurückführen (vgl. Tabelle 24, S.54 und Abbildung 5, S.56).

3.2.4. HARNSÄURE-BILANZ BERECHNUNG UND VERHÄLTNIS ZWISCHEN DEN ORAL ZUGEFÜHRTEN UND DEN RENAL AUSGESCHIEDENEN HARNSÄUREMENGEN PRO VERSUCHSPERSON UND TAG BZW. BELASTUNGSSTUFE

Die Kenntnis der Grösse der oral zugeführten und renal ausgeschiedenen Harnsäuremengen erlaubt es eine Harnsäurebilanz aufzustellen. Im vorliegenden Versuch wurden die VP nicht mit Harnsäure selbst, sondern mit den Harnsäurevorläufern 5'-AMP bzw. 5'-GMP belastet.

Die Berechnung, wieviel Harnsäure der jeweiligen Purinnucleotidbelastung entsprach, erfolgte über die Anzahl der Stickstoffatome, die einerseits im Harnsäuremolekül, andererseits im Purinnucleotidmolekül enthalten sind. Es ergab sich folgender Rechengang:

Das Verhältnis der Purin-N-Atome im Purinnucleotidmolekül zu den N-Atomen im Harnsäuremolekül beträgt $5 : 4 = 0,8$; die in 1 g Purinnucleotid enthaltenen Mengen an Stickstoff multipliziert mit 0,8 ergibt folglich das pro 1 g 5'-AMP bzw. 5'-GMP entsprechende Gewicht der Harnsäure-N-Atome. Das Gewichtsverhältnis eines Harnsäuremoleküls zu einem N-Atom beträgt $3 : 1$; wird daher die pro g 5'-AMP bzw. 5'-GMP entsprechende Harnsäure-N-Menge mit 3 multipliziert, so erhält man die pro g Purinnucleotid entstehende Harnsäuremenge.

Pro g 5'-AMP ergeben sich $\frac{70}{347} \cdot 0,8 \cdot 0,3 = 485 \text{ mg Hsr.}$

pro g 5'-GMP ergeben sich $\frac{70}{363,2} \cdot 0,8 \cdot 3 = 463 \text{ mg Hsr.}$

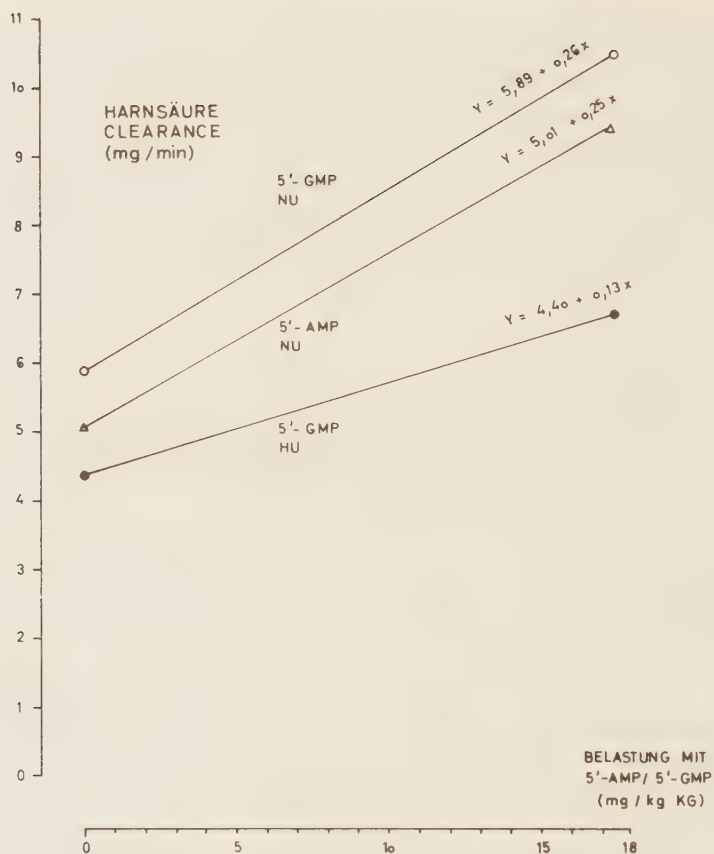


ABBILDUNG 5

LINEARE REGRESSION ZWISCHEN DER HÖHE
DER BELASTUNG MIT 5'-AMP/5'-GMP
(mg/kg KG) UND DEM ANSTIEG DER HARN-
SÄURECLEARANCE (mg/min).

- (O) = NORMOURIKÄMIKER GRUPPE 5'-GMP
(Δ) = NORMOURIKÄMIKER GRUPPE 5'-AMP
(●) = HYPERURIKÄMIKER GRUPPE 5'-GMP

Die Versuchspersonen wurden jedoch nicht mit 1 g 5'-AMP bzw. 5'-GMP belastet, sondern mit der Menge, die in 2 bzw. 4 g RNS enthalten sind.

Die VP Nr. 3; 4; 6 wurden mit 8,74 mg 5'-AMP/kg KG und Tag, die VP Nr. 1; 2; 5 mit 8,80 mg 5'-GMP/kg KG und Tag in der Belastungsstufe I belastet. Für die Belastungsstufe II ergeben sich die doppelten Mengen (Berechnung siehe hierzu 2.7.2.).

Tabelle 25 (s. S. 58) zeigt die pro VP während der Belastungsstufe I (Dauer 10 Tage) und II (Dauer 11 Tage) zugeführten Harnsäuremengen; sie errechnen sich durch Multiplikation der pro VP und Tag zugeführten Purinnucleotidmenge (vgl. Tabelle 6, s. S. 18) und der pro Purinnucleotideinheit (g) entsprechenden Harnsäuremenge; die pro VP und Belastungsstufe insgesamt oral zugeführte Harnsäuremenge ergibt sich durch Multiplikation mit der jeweiligen Anzahl der Tage, die die Belastungsstufe dauerte.

Die Ermittlung der pro VP und Belastungsstufe insgesamt renal ausgeschiedenen Harnsäuremengen ist der Dissertation EHRHART (1973 (8)) zu entnehmen.

Tabelle 25 (s. S. 58) zeigt die Mengenverhältnisse zwischen oral zugeführter und renal ausgeschiedener Harnsäuremenge pro VP und Belastungsstufe unter 5'-AMP bzw. 5'-GMP-Belastung; wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, liegt scheinbar eine negative Harnsäurebilanz vor; zieht man jedoch von der ausgeschiedenen Menge an Harnsäure die durch die endogene Uratquote (4.2.3.) bedingte Basalausscheidung an Harnsäure ab, so erhält man die der jeweils zugeführten Harnsäure-Menge entsprechende renale Ausscheidung, die naturgemäss niedriger liegt (Tabelle 25a, s. S. 59)

In Tabelle 25b (s. S. 60) sind zur besseren Veranschaulichung die Mittelwerte der oral zugeführten und renal ausgeschiedenen Harnsäuremengen für die Gruppe unter 5'-AMP bzw. 5'-GMP-Zufuhr nochmals aufgeführt.

Belastungs- Stufe	5-GMP				5-AMP			Versuchsperson
	1	5	2		3	4	6	
I	1670,5	3316,5	3010,9		2611,2	2933,3	3052,1	pro VP oral zugeführte Hsr-Menge in 10 Tagen (mg)
	3804,9	6329,9	5108,7		5158,5	5738,3	4808,3	pro VP renal ausgeschie- dene Hsr-Menge in 10 Tagen (mg)
II	3675,1	7296,3	6624,0		5744,6	6453,3	6714,6	pro VP oral zugeführte Hsr-Menge in 11 Tagen (mg)
	6188,9	10210,7	8538,4		8853,5	8670,6	9282,2	pro VP renal ausgeschie- dene Hsr-Menge in 11 Tagen (mg)

TABELLE 25

Verhältnis zwischen der oral zugeführten und renal ausgeschiedenen Harnsäure-Menge der Versuchspersonen
Nr. 1-6

I = Belastungsstufe I (5'-AMP: 8,74 mg/kg KG; 5'-GMP: 8,80 mg/kg KG)

II = Belastungsstufe II (5'-AMP: 17,48 mg/kg KG; 5'-GMP: 17,60 mg/kg KG)

Belastungs- Stufe	5-GMP			5-AMP			Versuchsperson
	1	5	2	3	4	6	
0	246,7	487,5	272,0	284,3	373,2	311,2	durchschnittliche pro VP und Tag ausgeschiedene endogene Urat- quote (mg)
I	3804,9	6329,9	5108,7	5158,5	5738,3	4808,3	pro VP renal ausgeschiedene Hsr- Menge in 10 Tagen (mg)
	2467,0	4875,0	2720,0	2843,0	3732,0	3112,0	durchschnittliche endogene Urat- quote in 10 Tagen (mg)
	1337,9	1454,9	2388,7	2315,5	2006,3	1696,3	Hsr-Mehrausscheidung (mg)
	1670,5	3316,5	3010,9	2611,2	2933,3	3052,1	pro VP oral zugeführte Hsr-Menge in 10 Tagen (mg)
II	6188,9	10210,7	8638,4	8853,5	8670,6	9282,2	pro VP renal ausgeschiedene Hsr- Menge in 11 Tagen (mg)
	2713,7	5362,5	2992,0	3127,3	4105,2	3423,2	durchschnittliche endogene Urat- quote in 11 Tagen (mg)
	3475,2	4848,2	5646,4	5726,2	4565,4	5859,0	Hsr-Mehrausscheidung (mg)
	3675,1	7296,3	6624,0	5744,6	6453,3	6714,6	pro VP oral zugeführte Hsr-Menge in 11 Tagen (mg)

TABELLE 25a

Berechnung der Hsr-Mehrausscheidung in Belastungsstufe I und II der Versuchspersonen (VP) 1-6 durch Abzug der endogenen Uratquote (Mittelwerte der Hsr-Ausscheidung der beiden letzten Tage der Belastungsstufe 0) von der renal ausgeschiedenen Hsr-Menge; dazu im Vergleich die oral zugeführte Hsr-Menge

0 = Belastungsstufe 0 (purinfreie Formeldiät)

I = Belastungsstufe I (5-AMP: 8,74 mg/kg KG;
5-GMP: 8,80 mg/kg KG)

II = Belastungsstufe II (5-AMP: 17,48 mg/kg KG;
5-GMP: 17,60 mg/kg KG)

Belastungs- Stufe	5'-GMP		5'-AMP	
	1, 5	2	3, 4, 6	Versuchsperson
	NU	HU	NU	NU/HU
I	5067	5109	5235	renal ausgeschiedene Hsr-Menge in 10 Tagen (mg)
	3617	2720	3229	durchschnittliche endogene Urat- quote in 10 Tagen (mg)
	1396	2389	2006	Hsr-Mehrausscheidung (mg)
	2494	3011	2866	oral zugeführte Hsr-Menge in 10 Tagen (mg)
II	8200	8638	8935	renal ausgeschiedene Hsr-Menge in 11 Tagen (mg)
	4038	2992	3551	durchschnittliche endogene Urat- quote in 11 Tagen (mg)
	4162	5646	5384	Hsr-Mehrausscheidung (mg)
	5485	6624	6304	oral zugeführte Hsr-Menge in 11 Tagen (mg)

TABELLE 25b

Mittelwerte der zugeführten und ausgeschiedenen Harnsäuremengen, der endogenen Uratquote und der Harnsäuremehrausscheidung während der Belastungsstufen I und II der Normurikämiker (NU) der 5'-AMP und der 5'-GMP-Gruppe und Werte des Hyperurikämikers (HU) der 5'-GMP-Gruppe

0 = Belastungsstufe 0 (purinfreie Formeldiät)

I = Belastungsstufe I (5'-AMP: 8,74 mg/kg KG;
5'-GMP: 8,80 mg/kg KG)

II = Belastungsstufe II (5'-AMP: 17,48 mg/kg KG;
5'-GMP: 17,60 mg/kg KG)

3.2.5. HARNSÄURE-POOL (Hsr-POOL)

3.2.5.1. Berechnung und Verhalten der Harnsäure-Pools pro Belastungsstufe und Versuchsperson

Mit Hilfe der Formel nach ZÖLLNER (1960 (37))

$$\text{Hsr-Pool} = 0,254 \cdot \text{KG} \cdot P_{\text{Hsr}} \text{ (mg)},$$

wobei

Hsr-Pool den (Mindest)-Pool an Harnsäure (mg) der jeweiligen Belastungsstufe,

KG das Körpergewicht der jeweiligen VP (kg) und

P_{Hsr} die Plasmaharnsäurekonzentration (mg/100 ml) am Ende der jeweiligen Belastungsstufe (steady-state)

bedeuten, wurde der Harnsäure-Pool berechnet.

Die Grösse der Harnsäure-Pools pro VP und Belastungsstufe ist der Tabelle 26 (s. S. 62) zu entnehmen.

Es war ein Anstieg der Harnsäure-Pools von Belastungsstufe zu Belastungsstufe festzustellen.

Unter 5'-GMP-Belastung stiegen die Harnsäure-Pools für die NU VP Nr. 1; 5 durchschnittlich um 120 % (Belastungsstufe I entspricht Pool₁) und um 156 % (Belastungsstufe II entspricht Pool₂) des Ausgangswertes (Belastungsstufe 0 entspricht Pool₀) an. Der HU, VP Nr. 2 (5'-GMP) zeigte ebenfalls einen Anstieg der Harnsäure-Pools pro Belastungsstufe: 119 % bzw. 160 % betrugen die Anstiege zwischen den einzelnen Belastungsstufen, bezogen auf den Ausgangswert (Pool₀).

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei den NU VP Nr. 3; 4; 6 unter Belastung mit 5'-AMP; hier stiegen die Harnsäure-Pools um 136 % von Pool₀ auf Pool₁ und um 176 % von Pool₀ auf Pool₂.

Lfd. Nr.	NU/ HU	5-AMP 5-GMP	Pool ₀ (mg)	Pool ₁ (mg)	Pool ₂ (mg)	Gewicht (kg)	P _{Hsr} (mg/100 ml)		
							0	I	II
1	NU	5-GMP	343,66	416,56	593,59	41,0	3,3	4,0	5,7
2	HU		900,99	1069,92	1446,34	73,9	4,8	5,7	7,7
5	NU		847,69	1013,10	1219,86	81,4	4,1	4,9	5,9
3	NU	5-AMP	453,75	625,86	938,78	61,6	2,9	4,0	6,0
4	NU		650,34	949,15	1072,18	69,2	3,7	5,4	6,1
6	NU		932,69	1152,14	1444,75	72,0	5,1	6,3	7,9

TABELLE 26

Berechnung des Harnsäure-Pool₀, des Harnsäure-Pool₁ und des Harnsäure-Pool₂ der jeweiligen Versuchspersonen aus dem Körpergewicht (kg) und dem Mittelwert des Plasmaharnsäurespiegels = P_{Hsr} (mg/100 ml) der letzten beiden Tage der Belastungsstufe 0 (purinfreie Formeldiät), der Belastungsstufe I (5*-AMP; 8,74 mg/kg KG; 5*-GMP; 8,80 mg/kg KG) und der Belastungsstufe II (5*-AMP; 17,48 mg/kg KG; 5*-GMP; 17,60 mg/kg KG)

4 DISKUSSION

In dem vorliegenden Versuch wurde die Wirkung einer oral applizierten Purin-Mononucleotidbelastung in zwei Stufen untersucht. Um die Auswirkungen dieser direkten Harnsäurevorläufer unabhängig von der Nahrung auf die Plasmaharnsäurespiegel überprüfen zu können, wurde diesem Ernährungsexperiment eine völlig purinfreie, flüssige Formeldiät als Basis der Ernährung zugrundegelegt (vgl. 2.5.1.).

Für die folgenden Betrachtungen muss darauf hingewiesen werden, dass die Harnsäure im Plasma vorwiegend als Urat vorliegt. Die korrekte Bezeichnung der Plasmaharnsäure müsste demnach "Plasmaurat" lauten.

Die Bestimmung der Plasmaharnsäurekonzentrationen nach der enzymatischen Methode nach PRAETORIUS und POULSEN (1953 (24)) in der Modifikation nach ZÖLLNER (1963 (38)) führt im allgemeinen zu 1 - 2 mg/100 ml höheren Plasmaharnsäurespiegeln als bei der Folinmethode (Reduktion von Phosphorwolframsäure durch Harnsäure zu einer blauen Verbindung). Im folgenden werden jedoch nur Arbeitsgruppen bzw. Autoren zitiert, die sich der enzymatischen Harnsäure-Bestimmungsmethode bedienen und ausserdem ihre Ernährungsexperimente auf einer völlig purinfreien Basisdiät (flüssige Formeldiät) aufgebaut haben, weil dadurch (ZÖLLNER (1972 (40))) gewährleistet ist, dass nur Aussagen mit gleich guter Verlässlichkeit verglichen werden.

4.1. PRIMÄRPARAMETER

4.1.1. HARNSÄUREKONZENTRATION IM PLASMA

4.1.1.1. Plasmaharnsäurekonzentration unter frei gewählter Kost Vergleich mit anderen Autoren

Zu Beginn des Ernährungsexperimentes wurden die Versuchspersonen vier Tage unter frei gewählter Kost beobachtet. Die Tabelle 28 (s. S. 64) zeigt

den Plasmaharnsäurespiegel der Versuchspersonen Nr. 1-6 unter frei gewählter Kost im Vergleich mit zwei Normalkollektiven.

Kostform	Arbeitsgruppe	n	$P_{Hsr} \bar{x}$ (mg/100 ml)
NK	ZÖLLNER (1963 (38))	265 Männer	4,86
		119 Frauen	4,05
NK	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971 (14))	1000	6,0 (m) 4,15 (w)
NK	eigene Arbeitsgruppe	4 Männer	6,0
		2 Frauen	4,1

TABELLE 27

Vergleich der mittleren Plasmaharnsäurekonzentrationen ($P_{Hsr} \bar{x}$) der Versuchspersonen Nr. 1-6 unter Normalkost (NK) mit zwei Normalkollektiven, ZÖLLNER (1963 (38)), 1971 (14)).

w = weiblich,

m = männlich

Die durchschnittlichen P_{Hsr} der männlichen Versuchspersonen (VP Nr. 4; 5; 6) lagen unter Normalkost mit $6,0 \pm 0,40$ mg/100 ml und einem 2s-Normbereich von 4,04 - 7,96 mg/100 ml über den von ZÖLLNER (1963 (38)) angegebenen Normalwerten der deutschen Bevölkerung für Männer, die hierbei $4,86 \pm 0,08$ mg/100 ml und einem 2s-Normbereich von 2,22 - 7,50 mg/100 ml liegen. Sie stimmen jedoch mit den 1971 von GRIEBSCH und ZÖLLNER (14) beobachteten Werten (σ 6,0; $\bar{x}$ 4,15) gut überein (unveröffentlichte Befunde). Die durchschnittlichen P_{Hsr} der Frauen (VP Nr. 1; 3) lagen unter Normalkost mit $4,12 \pm 0,25$ mg/100 ml und einem 2s-Normbereich von 2,90 - 5,34 mg/100 ml im Bereich der von ZÖLLNER (1963 (39)) angegebenen Normalwerten, die hier mit $4,05 \pm 0,08$ mg/100 ml und einem 2s-Normbereich von 1,47 - 6,63 mg/100 ml angegeben sind.

Innerhalb der Normalwerte bzw. Normbereiche gelten für die P_{Hsr} der Nor-

hyperurikämiker als obere Grenze nach ZÖLLNER (1963 (38)) für Männer 6,8 mg/100 ml und für Frauen 6,5 mg/100 ml. Damit befinden sich die durchschnittlichen P_{Hsr} der Männer im oberen Bereich der Norm; die hohen P_{Hsr} sind wohl auf eine excessive Nahrungs- und Alkoholzufuhr in der Vorphase vor Beginn des Versuches zurückzuführen (vgl. LIEBER et al. 1962 (17)).

Die Versuchsperson Nr. 2, die sich später unter Belastung mit 5'-GMP als Hyperurikämiker herausstellte, also ein "latenter" Hyperurikämiker ist, wies in der Vorphase unter Normalkost einen durchschnittlichen P_{Hsr} von $5,2 \pm 0,35$ mg/100 ml auf, und lag damit ebenfalls an der oberen Grenze der Norm.

4.1.1.2. Plasmaharnsäurekonzentration unter purinfreier Formeldiät. Vergleich mit anderen Autoren

Als Ausgangs- und Bezugsniveau der Plasmaharnsäurekonzentration unter Belastung mit Purin-Mononucleotiden diente diejenige P_{Hsr} , die sich am Ende der purinfreien Versuchsphase I (Belastungsstufe 0, Dauer 7 Tage) eingestellt hatte; es handelte sich hierbei um steady-states, die auf der endogenen Urat-Quote beruhten (ZÖLLNER 1960 (37)), es wurden also diejenige P_{Hsr} ermittelt, die sich bei völlig purinfreier Ernährung (Formeldiät) durch den endogenen Nukleinsäurestoffwechsel ergaben (vgl. Tabelle 28, S. 66).

Es zeigt sich, dass die P_{Hsr} der Normo- und Hyperurikämiker unter purinfreier Formeldiät (endogene Uratquote) verglichen mit anderen Autoren, die ebenfalls mit einer purinfreien Formeldiät gearbeitet hatten, insgesamt im gleichen Bereich liegen, bzw. nur im Vergleich mit einzelnen Gruppen (GRIEBSCH 1970 (12)) gering höher lagen.

Am Ende der Belastungsstufe 0 zeigte der "latente" Hyperurikämiker VP Nr. 2 einen gegenüber den Normourikämikern erhöhten P_{Hsr} von 4,70 mg/100 ml. Wenn WASLIEN Werte von 4,68 mg/100 ml beobachtet hatte, so ist zu bedenken, dass in ihrer Versuchsanordnung die Dauer der purinfreien Formeldiät nur 3-4 Tage betrug, und sich somit kein steady-state der P_{Hsr} einstellen konnte. Ein echtes steady-state trat im vorliegenden Versuch erst nach 7 Tagen ein.

Diätform	Arbeitsgruppe	n	Plasmaharnsäurespiegel am Ende der Belastungsstufe 0 (mg/100 ml)	
Formeldiät	WASLIEN et al. (1968 (34))	5	4,86 ⁺)	
Formeldiät	GRIEBSCH und ZÖLLNER (1970 (12))	8	3,06 4,45	(Normourikämiker) (Hyperurikämiker)
Formeldiät	GRIEBSCH und ZÖLLNER (1971 (13))	8	3,18	(Normourikämiker)
Mittelwert $\bar{x}$ (n = 3)			3,70 4,45	(Normourikämiker) (Hyperurikämiker)
Formeldiät	eigene Ergebnisse	5 1	3,80 4,70	(Normourikämiker) (Hyperurikämiker)

TABELLE 28

Vergleich der P_{Hsr} unter ausschliesslich purinfreier Formeldiät mit anderen Arbeitsgruppen

⁺) Dauer der Belastung: 3-4 Tage

4.1.1.3. Harnsäureplasmakonzentration unter einfacher Purin-Mononucleotidbelastung entsprechend 2 g RNS. Vergleich mit anderen Autoren

Bei einer Purinmononucleotidbelastung mit 8,74 mg 5'-AMP bzw. 8,80 mg 5'-GMP pro kg Körpergewicht stiegen die P_{Hsr} aller Versuchspersonen an. Sie pendelten sich während der 10-tägigen Versuchsphase II (Belastungs-

stufe I) auf ein höheres Niveau als in der Versuchsphase I (Belastungsstufe 0) ein.

Die Normurikämiker erzielten dabei P_{Hsr} von $5,3 \pm 0,7$ mg/100 ml (5'-GMP) und $4,5 \pm 0,5$ mg/100 ml (5'-AMP), der "latente" Hyperurikämiker 5,6 mg/100 ml (5'-GMP). 5'-AMP bewirkte demnach einen etwas höheren P_{Hsr} als 5'-GMP.

Ein Vergleich mit anderen Autoren, die RNS, DNS oder Algenprotein in vergleichbarer Höhe (2 g RNS) gaben, zeigt, dass unter reiner Purinmononucleotidbelastung merklich geringere Harnsäureplasmaspiegel erreicht werden. (vgl. Tabelle 29).

Diätform	Arbeitsgruppe	n	Art der Belastung	$P_{\text{Hsr}} (\bar{x})$ (mg/100 ml)
Formeldiät	WASLIEN (1968 (34))	5	RNS	6,00
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 (12))	8	RNS	5,13 (NU) 7,20 (HU)
			DNS	4,03 (NU) 6,05 (HU)
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971 (13))	8	Algen- protein	6,55 (NU) 10,50 (HU)
Formeldiät	eigene Ergebnisse	3	5'-AMP	5,30 (NU)
		2	5'-GMP	4,50 (NU)
		1	5'-GMP	5,60 (HU)

TABELLE 29

Vergleich der mittleren Harnsäureplasmakonzentrationen $P_{\text{Hsr}} (\bar{x})$ von verschiedenen Autoren unter den Bedingungen einer purinfreien Formeldiät bei 2 g RNS, DNS bzw. Purinmononucleotidbelastung und einer Belastung mit Algenprotein, die gerade dem täglichen Eiweissminimum entspricht. Dieser Vergleich ist jedoch nur auf der Ebene von Purin-N sinnvoll! (vgl. 4,1 1.6.)

4.1.1.4. Plasmaharnsäurekonzentration unter Belastung mit Purinmononucleotiden entsprechend 4 g RNS.

Vergleich mit anderen Autoren

Unter der doppelt so hohen Purinmononucleotidbelastung in der Versuchsphase III (Belastungsstufe II) stiegen die P_{Hsr} aller Versuchspersonen weiter an. Am Ende der 11-tägigen Versuchsphase erreichten die Normourikämiker unter Belastung mit 5'-AMP durchschnittliche P_{Hsr} (steady-state) von $6,70 \pm 0,67$ mg/100 ml, unter Belastung mit 5'-GMP $5,83 \pm 0,35$ mg/100 ml, der Hyperurikämiker erreichte 7,60 mg/100 ml.

Wie schon in der Belastungsstufe I beobachtet, liegen auch hier die P_{Hsr} unter Belastung mit 5'-AMP höher (0,88 %), als unter 5'-GMP-Zufuhr. Der Hyperurikämiker weist in der vorliegenden Belastungsstufe II gegenüber den Normourikämikern einen grösseren (0,9 %) Unterschied der P_{Hsr} auf, als in der Belastungsstufe I (0,3 %).

Sowohl in der Versuchsphase II als auch III konnten keine P_{Hsr} beobachtet werden, die - abgesehen vom "latenten" Hyperurikämiker - die obere Grenze des Normalbereiches von 6,8 mg/100 ml für Frauen, bzw. 6,8 mg/100 ml für Männer überschritten hätten (ZÖLLNER 1963 (38)).

Ein Vergleich mit anderen Autoren, die mit 4 g RNS, DNS oder entsprechenden Mengen an Algenprotein belastet haben, zeigt, dass die P_{Hsr} der Normourikämiker unter Purinmononucleotidbelastung niedriger liegen, doch ist dieser Vergleich nur auf der Ebene gleich hoher Purin-N-Belastung sinnvoll (vgl. 4.1.1.6.). Der "latente" Hyperurikämiker liegt mit 7,60 mg/100 ml im Bereich der P_{Hsr} der Normourikämiker unter Belastung mit DNS oder Algenprotein (vgl. Tabelle 30, S. 69).

Diätform	Arbeitsgruppe	n	Art der Belastung	$P_{Hsr}(\bar{x})$ (mg/100 ml)
Formeldiät	WASLIEN (1968 (34))	5	RNS	7,68
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 (12))	8	RNS	7,35 (NU) 10,05 (HU)
			DNS	4,94 (NU) 7,30 (HU)
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971 (13))	8	Algen- protein	7,48 (NU) 12,87 (HU)
Formeldiät	eigene Ergebnisse	3	5'-AMP	6,70 (NU)
		2	5'-GMP	5,85 (NU)
		1		7,60 (HU)

TABELLE 30

Vergleich der Mittelwerte ($\bar{x}$) der Plasmaharnsäurekonzentration (P_{Hsr}) von verschiedenen Arbeitsgruppen unter den Bedingungen einer purinfreien Formeldiät bei einer 4 g RNS-, DNS-Zulage, bzw. einer entsprechenden Belastung mit Purinmononucleotiden. Die Belastung mit Algenprotein entsprach dem doppelten des täglichen Eiweissminimum-Bedarfes (vgl. 4.1. 1.6).

NU = Normourikämiker

HU = Hyperurikämiker

4.1.1.5. Regression und Korrelation zwischen der Höhe der oralen Purinmononucleotidbelastung und dem Anstieg der Harnsäureplasmaspiegel. Vergleiche mit der Literatur

Die Berechnung der Regression und Korrelation ergab im vorliegenden Ernährungsexperiment unterschiedlich enge Beziehungen zwischen der oralen Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP und dem Anstieg der Harnsäureplasmaspiegel (vgl. 3.1.1.8.).

Die ermittelten Beziehungen besagen, dass bei den Normourikämikern pro mg/kg Körpergewicht zugeführtem 5'-AMP der P_{Hsr} um 0,16 mg/100 ml und um 0,12 mg/100 ml pro mg zugeführtem 5'-GMP anstieg. Beim Hyperurikämiker wurde der P_{Hsr} unter Belastung mit 5'-GMP um 0,17 mg/100 ml angehoben.

Es lässt sich also statistisch belegen, dass das Purinmononucleotid 5'-AMP höhere P_{Hsr} hervorruft, als 5'-GMP. Die Regressionen im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen sind in Tabelle 31 (s. S. 71) zusammengefasst.

Um die Regressionen der verschiedenen Autoren jedoch direkt miteinander vergleichen zu können, mussten die Regressionen zuerst auf eine gemeinsame Dimension der Belastungshöhe - hier g/70 kg - umgerechnet werden. Das Steigungsmass der Regression der Versuche mit Algen (Arbeitsgruppe GRIEBSCHE und ZÖLLNER, 1971 (13)) wurde bei der Umrechnung durch 70 geteilt - ursprünglich betrug die Belastung die Dimension (g) Algenprotein/kg KG -, das der eigenen Arbeitsgruppe - ursprüngliche Belastungshöhe: (mg) Purinmononucleotid/kg KG - mit dem Faktor $\frac{1}{70 \cdot 1000}$ multipliziert.

Wie Tabelle 32 (s. S. 72) zeigt, bewirkte die Belastung mit Purinmononucleotiden höhere Steigungsmasse, als die Belastung mit RNS, DNS oder Algenprotein. Die HU verhielten sich entsprechend.

Die ungleichen Steigungsmasse lassen aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Purine an verschiedenartige Resorptions- und Stoffwechselverhältnisse denken. Zur Beurteilung dieses Gesichtspunktes müssen allerdings die Regressionen einheitlich auf die Menge an zugeführtem Purin-N umgerechnet werden, wie das in folgender Berechnung (4.1.1.6.) geschehen ist.

Diätform	Arbeitsgruppe	n	Höhe und Art der Belastung	Regression (Y)
Formeldiät	WASLIEN (1968 (34))	5	2; 4; 8 g RNS/VP	$Y = 4,48 + 0,65x$
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 (12))	4	2; 4 g RNS/70 kg	$Y = 3,25 + 0,90x$ (NU)
		4	2; 4 g DNS/70 kg	$Y = 3,06 + 0,40x$ (NU)
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971 (13))	8	0,31 g 0,62 g 1,24 g	$Y = 3,25 + 3,61x$ (NU)
			Algenprotein/ kg KG	$Y = 5,50 + 6,80x$ (HU)
Formeldiät	eigene Ergebnisse	3	8,74 mg 5'-AMP/ kg KG	$Y = 3,88 + 0,16x$ (NU)
		2	8,80 mg 5'-GMP/ kg KG	$Y = 3,60 + 0,12x$ (NU)
		1	8,80 mg 5'-GMP/ kg KG	$Y = 4,60 + 0,17x$ (HU)

TABELLE 31

Vergleich der Regressionen verschiedener Arbeitsgruppen zwischen der Höhe der Belastung mit unterschiedlichen Harnsäurevorläufern und dem Anstieg der P_{Hsr} .

NU = Normourikämiker

HU = Hyperurikämiker

kg KG = Kilogramm Körpergewicht

Diätform	Arbeitsgruppe	n	Art der Belastung	Regression (Y)
Formeldiät	WASLIEN (1968 (34))	5	RNS	$Y = 4,84 + 0,65x$
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 (12))	4	RNS	$Y = 3,25 + 0,90x$ (NU)
		4	DNS	$Y = 3,06 + 0,40x$ (NU)
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971 (13))	8	Algen- protein	$Y = 3,25 + 0,05x$ (NU)
				$Y = 5,50 + 0,097x$ (HU)
Formeldiät	eigene Ergebnisse	3	5'-AMP	$Y = 3,88 + 2,30x$ (NU)
		2	5'-GMP	$Y = 3,60 + 1,70x$ (NU)
		1	5'-GMP	$Y = 4,60 + 2,40x$ (HU)

TABELLE 32

Vergleich der Regressionen verschiedener Autoren zwischen der Höhe der Belastung mit unterschiedlichen Harnsäurevorläufern und dem Anstieg der P_{Hsr} , bezogen auf die gemeinsame Belastungsgrösse (g/70 kg).

4.1.1.6. Regression zwischen dosierter, oraler Purin-N-Zufuhr verschiedener Herkunft und dem Anstieg der Plasmaharnsäurespiegel. Vergleiche mit der Literatur

Die Umrechnung der Regressionen, bezogen auf die zugeführte Menge an Purin-N erfolgte für die purinhaltigen Substanzen RNS, DNS, Algenprotein und Purin-Mononucleotide nach folgender Überlegung, die hier am Beispiel der Regression nach WASLIEN (1968 (35)) gezeigt wird:

1 Mol RNS enthält die Purin-Mononucleotide 5'-AMP und 5'-GMP zu gleichen Teilen; diese enthalten je 5 N-Atome; also sind in einem Mol RNS 10 Purin-N-Atome mit einem Gewicht von je $10 \cdot 14 = 140$ g enthalten.

Daraus ergibt sich, dass pro 1 g RNS $\frac{140}{1224,8} = 0,114$ g Purin-N zugeführt wurden.

Bei der Umrechnung der Regressionen ist noch zu beachten, dass sich der Ausgangswert nicht ändert, sondern nur das Steigungsmass b_{yx} :

1 g RNS erhöht den Harnsäureplasmaspiegel um 0,65 mg/100 ml (Δb_{yx});

1 g RNS entspricht 0,114 g Purin-N;

also erhöhen 114 mg Purin-N um 0,65 mg/100 ml;

daraus ergibt sich das Steigungsmass für 1000 mg Purin-N nach dem Proportionalitätssatz:

$$\begin{aligned} 114 : 0,65 &= 1000 : x; \\ x &= 5,7; \end{aligned}$$

Die Zufuhr von 1 g Purin-N bewirkt also einen Anstieg der P_{Hsr} um 5,70 g/100 ml.

Der Purin-N-Anteil pro g DNS (vgl. GRIEBSCHE und ZÖLLNER, 1970 (12)) berechnet sich wie folgt:

Das vorläufige Molekulargewicht einer DNS-Einheit errechnet sich aus dem Molekulargewicht der einzelnen Basen AMP, GMP, CMP und TMP, die im Verhältnis 1,32 : 1 : 1,23 : 1 vorliegen.

AMP:	437,2	(331,2 · 1,32) g
GMP:	347,2	(347,2 · 1,0) g
TMP:	396,3	(322,1 · 1,23) g
CMP:	307,2	(307,2 · 1,0) g
		1487,9 g

Bei der Berechnung des endgültigen Molekulargewichtes muss der intramolekulare Wasseranteil abgezogen werden. Dieser beträgt pro Nucleotid 18 g, pro DNS-Einheit also:

$$\begin{array}{rcl}
 \text{AMP:} & 18 \cdot 1,32 & = 23,76 \text{ g} \\
 \text{GMP:} & 18 \cdot 1,0 & = 18,00 \text{ g} \\
 \text{TMP:} & 18 \cdot 1,23 & = 22,14 \text{ g} \\
 \text{CMP:} & 18 \cdot 1,0 & = 18,00 \text{ g} \\
 & & \hline
 & & 81,90 \text{ g}
 \end{array}$$

Das endgültige Molekulargewicht einer DNS-Einheit ergibt sich also zu

$$1487,9 - 81,90 = 1406,0 \text{ g.}$$

1 Mol DNS enthält 5'-AMP und 5'-GMP im Verhältnis 1,32 : 1; diese haben je 5 N-Atome (Purin-N) mit je einem Atomgewicht von 14 g. In 1 Mol DNS sind folglich

$$5 \cdot 14 (1,32 + 1,0) = 162,4 \text{ g}$$

Purin-N enthalten. Pro 1 g DNS werden also

$$\frac{162,4}{1406,0} = 0,115 \text{ g Purin-N}$$

zugeführt.

Der weitere Rechengang der Umrechnung der Regression auf die zugeführte Menge an Purin-N läuft ab hier analog der Berechnung für RNS.

Die Umrechnung der Regressionen auf die entsprechend zugeführte Menge an Purin-N (vgl. Tabelle 33, S.75 und Abbildung 6, S.80) ergab, dass die Herkunft der Purine wahrscheinlich eine unterschiedliche Resorption und damit Auswirkung auf den Harnsäureplasmaspiegel bedingt. Dies zeigte sich an den unterschiedlichen Steigungsmassen, bzw. den daraus errechneten Mengen an Purin-N, die einen Anstieg des P_{Hsr} um 1 mg% bewirkten (vgl. Abbildung 6, S.80).

4.1.1.7. Resorptionsverhältnisse der purinhaltigen Substanzen. Vergleich mit anderen Autoren

Die im vorliegenden Versuch ermittelten Beziehungen zwischen der Höhe der Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP besagen, dass pro 88 mg/70 kg zugeführten Purin-N aus 5'-AMP und pro 114 mg/70 kg zugeführten Purin-N aus 5'-GMP der P_{Hsr} um jeweils 1 mg/100 ml anstieg.

Diätform	Arbeitsgruppe	Purin-N- Herkunft	NU HU	Regression (Y)
Formeldiät	WASLIEN (1968 (34))	RNS	-	$Y = 4,84 + 5,70x$
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 (12))	RNS DNS	NU NU	$Y = 3,25 + 7,89x$ $Y = 3,06 + 3,48x$
Formeldiät	GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1971 (13))	RNS/ DNS Algen- protein	NU HU	$Y = 3,25 + 5,60x$ $Y = 5,50 + 10,73x$
Formeldiät	eigene Ergebnisse	5'-AMP	NU	$Y = 3,88 + 11,39x$
		5'-GMP	NU HU	$Y = 3,60 + 8,80x$ $Y = 4,60 + 12,43x$

TABELLE 33

Regressionen verschiedener Arbeitsgruppen zwischen der Höhe der Purin-N-Belastung und dem Anstieg der Plasmaharnsäurespiegel, umgerechnet auf die einheitliche Belastungsgrösse g/70 kg

WASLIEN (1968 (34)) fand unter Belastung mit RNS, dass 176 mg Purin-N pro 70 kg Körpergewicht den P_{Hsr} um 1 mg% anheb. GRIEBSCH u. ZÖLLNER (1970 (12)) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Unter Zufuhr von RNS stieg der P_{Hsr} pro 127 mg Purin-N um 1 mg% pro 70 kg, unter entsprechender DNS-Belastung mussten 287 mg Purin-N zugeführt werden, um den P_{Hsr} um 1 mg% anzuheben.

Weiter fanden sie 1971 (13), dass unter Verwendung von Algenprotein zur Deckung des minimalen Eiweissbedarfes, 179 mg Purin-N/70 kg zuge-

führt werden mussten, um den P_{Hsr} um 1 mg% ansteigen zu lassen. Damit entspricht der Effekt bei einer Belastung mit Algenprotein ($b_{yx} = 5,60$) dem Mittel einer getrennten Belastung mit RNS ($b_{yx} = 7,89$) bzw. DNS ($b_{yx} = 3,48$): das arithmetische Mittel aus den beiden letzten Steigungsmassen beträgt 5,68 und ist damit so gut wie identisch mit dem Steigungsmass der Belastung mit Algenprotein ($b_{yx} = 5,60$).

GRIEBSCH u. ZÖLLNER, bzw. WASLIEN mussten also grundsätzlich höhere Purin-N-Dosen verabreichen, bis sie den selben P_{Hsr} erreichten, der aus einer 5'-AMP- bzw. 5'-GMP- und damit verbundenen Purin-N-Zufuhr resultierte.

Das oben Gesagte lässt also den Schluss zu, dass die Purin-Mononucleotide - dies gilt im besonderen für 5'-AMP - leichter und schneller resorbiert bzw. metabolisiert werden als RNS, DNS oder Algen. Das höhere Steigungsmass der Purin-Mononucleotide 5'-AMP und 5'-GMP im Vergleich zu RNS lässt im einzelnen vermuten, dass eine bessere Resorption und eine geringere Urikolyse vorliegt, da die Verweildauer im Darmtrakt möglicherweise kürzer und keine enzymatische Spaltung mehr erforderlich ist (THANNHAUSER, (1914 (32))).

In der Literatur sind bisher noch keine Versuche mit oraler Purin-Mononucleotidbelastung am Menschen beschrieben worden.

Lediglich SCHMIDT u. WOLF (1971 (27)) stellten an Hunden fest, dass es nach oraler Verabreichung von AMP in Form von ^{32}P markiertem Adenosin-5'-Monophosphat im Vergleich zur perlingualen, bzw. intravenösen Gabe, zu verminderter und verzögerter Resorption kommt.

THANNHAUSER und BOMMES (1914 (32)) wiesen auf die zweifelhafte Resorption der Aminopurine nach oraler Applikation hin. Diese Annahme entspricht nicht dem vorliegenden Ergebnis, da die Purin-Mononucleotide im untersuchten Bereich pro Belastungsstufe steigende und signifikant unterschiedliche P_{Hsr} hervorriefen.

PLENTL u. SCHOEHEIMER (1944 (23)), sowie BROWN et al. (1948 (5)) untersuchten den Einbau der Nahrungspurine in Nucleoproteide, indem sie Adenin und Guanin mit markiertem N an Ratten und Tauben verfütterten. Sie fanden, dass oral zugeführtes Adenin in Nucleinsäuren des Gewebes (zu 13,7 Atom % in Gewebsadenin, zu 8,2 Atom % in Gewebsguanin) eingebaut wird. Im vorliegenden Versuch wurden zwar nicht Adenin und Guanin, sondern Adenosin und Guanosin zugeführt, jedoch lässt wahrscheinlich die nahe

chemische Verwandtschaft den Schluss zu, dass sich, wie in diesem Ernährungsexperiment gezeigt, 5'-AMP und 5'-GMP ähnlich verhalten; das höhere Steigungsmass, das unter Belastung mit 5'-AMP beobachtet wurde, ist damit wahrscheinlich auf einen rascheren Umsatz (und Resorption) von 5'-AMP zurückzuführen.

Auf den ersten Blick besteht noch ein (scheinbarer) Widerspruch zwischen den einerseits erreichten P_{Hsr} und den andererseits errechneten Regressionen zwischen der Höhe der Belastung mit Purin-N und dem Anstieg der P_{Hsr} . Die Harnsäurespiegel unter Belastung mit Purin-Mononucleotiden überschritten in der Belastungsstufe I nur knapp die obere Grenze der Norm. Im Vergleich hierzu bewirkten die Harnsäurevorläufer RNS und Algenprotein geradezu excessive P_{Hsr} . Der Grund dürfte hierfür in der Menge an Purin-Mononucleotiden liegen, die zugeführt wurde; die Nucleinsäuren bzw. Algenprotein enthalten die Purin-Mononucleotide 5'-AMP und 5'-GMP gleichzeitig zu mehr oder weniger gleichen Teilen; die hohen P_{Hsr} unter Belastung mit Nucleinsäuren/Algenprotein sind folglich auf die gleichzeitige Zufuhr von 5'-AMP und 5'-GMP zurückzuführen.

Nach LÖFFLER (1955 (18)) müssen die Poly- und Oligonucleotide nicht immer bis zu den Nucleosiden abgebaut werden, sondern sie können auch als Nucleotide resorbiert werden. Um den Mechanismus der Resorption der Nucleotide und Nucleoside ist noch wenig bekannt. Als gesichert kann bis jetzt nur gelten, dass es sich dabei um einen aktiven Vorgang handelt, RAPOPORT (1969 (25), BERLIN (1968 (23)).

Es muss also noch offen bleiben, ob der Unterschied der auf Purin-N umgerechneten Regressionen, bezogen auf die jeweiligen P_{Hsr} besagt, dass die Purinmononucleotide leichter und schneller resorbiert werden als RNS, DNS und RNS + DNS im Algenprotein, oder ob 5'-AMP bzw. 5'-GMP eine spezifische Wirkung auf die Synthessteigerung (Stoffwechsel) von Nucleinsäuren haben, bzw. eine de-novo-Synthese von Purinen bewirken.

4.2. SEKUNDÄRPARAMETER

4.2.1. GLOMERULÄRE FILTRATION DER HARNSÄURE (GFR_{Hsr})

Die GFR_{Hsr} wies unter Belastung mit Purinmononucleotiden eine ansteigende Tendenz auf, da entsprechend der Formel

$$GFR_{Hsr} = C_{Kr} (= GFR) \cdot P_{Hsr}$$

mit steigender Harnsäureplasmakonzentration (P_{Hsr}) und/oder steigender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) die glomeruläre Filtration der Harnsäure ansteigt (vgl. Tabelle 21, S.50).

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass das Phänomen der zunehmenden GFR mit steigender Purinmononucleotid-Belastung verallgemeinert werden kann: Jede Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Plasma scheint eine Erhöhung der GFR zu bewirken. Dies beobachteten ebenfalls GRIEBSCHE und ZÖLLNER (1969 (38), 1970 (11), 1970 (12)). Ob diese Erscheinung auf einer Erhöhung der glomerulären Permeabilität oder auf einem gesteigerten renalen Plasmafluss zurückzuführen ist, kann an dieser Stelle nicht erörtert werden.

Die GFR lagen im untersuchten Bereich während der Belastungsstufe II durchaus im Bereich der Norm, die von THURAU und DEETJEN (1966 (33)) mit 125 ± 25 ml/min angegeben wurde. In der Belastungsstufe I lag die GFR zwischen 86,5 und 90,3 ml/min (vgl. Tabelle 20, S.49).

Es konnte bezogen auf die GFR_{Hsr} bzw. GFR kein Unterschied zwischen den beiden Purinmononucleotiden festgestellt werden.

4.2.2. HARNSÄURE-CLEARANCE (C_{Hsr})

Die ermittelten C_{Hsr} -Werte befanden sich im Bereich der Norm: BRØCHNER-MORTENSEN (1937 (4)) gibt Werte zwischen 5,1 - 9 ml/min, ZÖLLNER (1957 (36)) 6 - 16 ml/min an. Im vorliegenden Versuch bewegten sich die Werte der C_{Hsr} im Mittel zwischen 4,1 - 10,6 ml/min.

Es war dabei ein Unterschied in der Zunahme der C_{Hsr} mit steigender P_{Hsr} bei den NU und dem HU festzustellen, nicht jedoch zwischen den Purin-

Mononucleotiden selbst: mit steigender Plasmaharnsäurekonzentration stiegen die C_{Hsr} der NU schneller an, als die des "latenten" Hyperurikämikers. Ausserdem lagen die NU in ihren Ausgangswerten höher, als der HU. Dieses Verhalten der C_{Hsr} hatten MUGLER (1956 (20)), ROBECCHI und BAL-LABIO (1958 (26)), NUGENT et al. (1959 (21)) und ZÖLLNER (1969 (39)) ebenfalls beobachtet und hatten daraus geschlossen, dass die Hyperurikämie, bzw. die Gicht die Folge eines Defektes der renalen Harnsäureelimination sei.

Dieser Mechanismus konnte auch im vorliegenden Ernährungsexperiment bestätigt werden: die Steigungsmasse der Regressionen der NU zwischen der Höhe der Purin-Mononucleotidbelastung und dem Anstieg der C_{Hsr} liegen höher und haben grössere Steigungsmasse (b_{yx} , 5'-AMP = 0,25; b_{yx} , 5'-GMP = 0,26) als die Regression des HU (b_{yx} , 5'-GMP = 0,13). Siehe hierzu Abbildung 5, S.56.

4.2.3. HARNSÄURE-POOL UND RESORPTIONSRATE DER PURIN-MONONUCLEOTIDE 5'-AMP bzw. 5'-GMP

Unter Normalbedingungen findet sich nach ZÖLLNER (1957 (36)) im menschlichen Körper ein Gesamtharnsäurepool von 1000 - 1200 mg. Die Grösse der Hsr-Pools hängt von der Umsatzrate der Harnsäure ab. Dies zeigte sich auch im Verlauf dieses Versuches. Während am Ende der völlig purinfreien Versuchsphase I (Belastungsstufe 0), in der der P_{Hsr} auf ein Mindestmass sank und nur auf der endogen gebildeten Harnsäure beruhte (endogene Uratquote), liess sich der Mindestpool an Harnsäure im Mittel zu 600 mg berechnen.

Die darauf erfolgte Zufuhr an Purin-Mononukleotiden bewirkte eine Erhöhung der Harnsäure-Pools, die sich in der Belastungsstufe I im Mittel auf 760 mg und in der Belastungsstufe II auf 1000 mg erhöhten (vgl. Tabelle 26, S.62).

Hierbei zeigte die Gruppe unter 5'-AMP-Zufuhr einen im Mittel etwas grösseren Pool, als die Parallelgruppe unter 5'-GMP-Zufuhr. Dies lässt sich aus den gering unterschiedlichen Resorptionsraten erklären. Betrachtet man

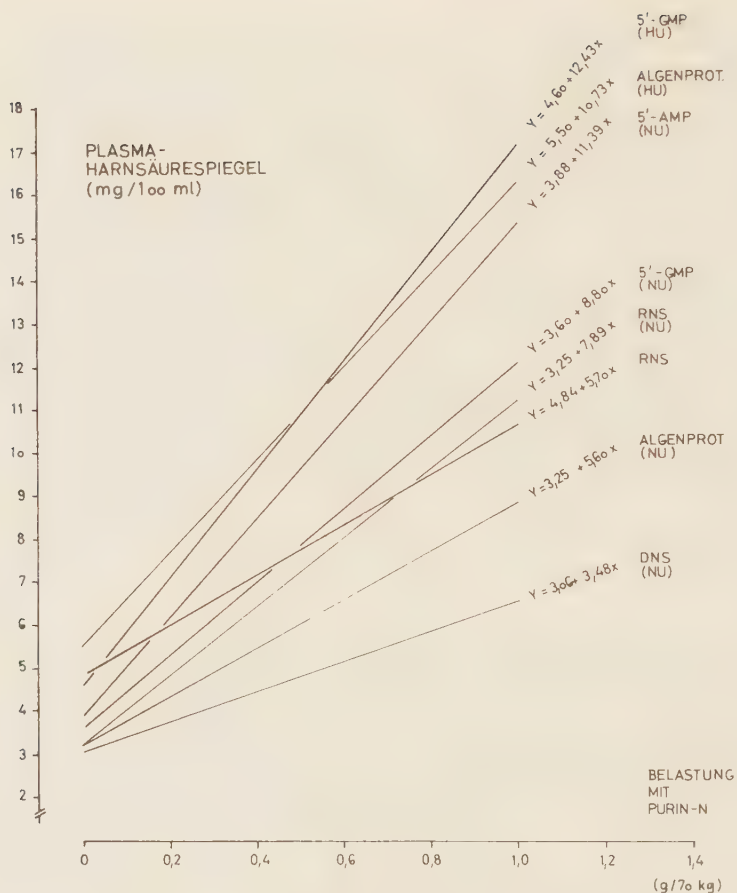


ABBILDUNG 6

VERGLEICH DER REGRESSIONEN VERSCHIEDENER AUTOREN,
 UMGERECHNET AUF DIE ZUGEFÜHRTE MENGE AN PURIN-N (g/70 kg)

z.B. VP Nr.3 (5'-AMP) in der Belastungsstufe I, so ergibt der Unterschied der oral zugeführten und renal ausgeschiedenen Harnsäuremenge - unter Berücksichtigung der basalen Harnsäureausscheidung - eine Resorptionsrate von annähernd 90 %, VP Nr.1 (5'-GMP) zeigte hingegen in der Belastungsstufe I eine Resorptionsrate von rund 80 %. Diese hohen Resorptionsraten lassen auf eine geringe Uricolyse im Darm schliessen. Sie entsprechen den unterschiedlichen Harnsäurepools.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Die getrennt erfolgte orale Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP führte unter völlig purinfreier Formeldiät mit steigender Belastungshöhe zu signifikant ansteigenden Harnsäureplasmaspiegeln.
2. Bezogen auf die zugeführte Menge an Purin-N zeigte 5'-AMP ein höheres Steigungsmass als 5'-GMP.
3. Auf der Basis der zugeführten Menge an Purin-Stichstoff zeigten die Regressionen der Purinmononucleotide (vor allem 5'-AMP) höhere Steigungsmasse, als die Poly-Nucleotide RNS, DNS bzw. Algenprotein.
4. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die glomeruläre Filtration der Harnsäure (GFR_{Hsr}) stieg unter Belastung mit 5'-AMP und 5'-GMP an. Die Purinmononucleotide unterschieden sich hierin nicht.
5. Die Harnsäure-Clearance stieg mit steigender Belastung mit Purinmononucleotiden an; es war dabei kein Unterschied zwischen 5'-AMP und 5'-GMP festzustellen.
6. Von Belastungsstufe zu Belastungsstufe war ein Anstieg der Harnsäure-Pools festzustellen. Die Purinmononucleotide bewirkten hierbei unterschiedliche Pools; die Pools lagen bei einer Belastung mit 5'-AMP höher.
7. Die getrennt durchgeführte Belastung mit 5'-AMP bzw. 5'-GMP zeigte eine Resorptionsrate von 90 % bei 5'-AMP und 80 % bei 5'-GMP.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) AHRENS, E.H. jr.:
The use of liquid formula diet in metabolic studies:
15 years experience.
Advances in metabolic disorders, Vol.4 (1970) 297-
331
- (2) BERLIN, R.D. und R.A.HAWKINS:
Sekretion of purines by the small intestine. General
characteristics.
Americ.Journ.of Phys.215 (1968), 932-941
- (3) BOOTHBY, B. und D.DUBOIS:
Handbook of biological dates. Standart values in nu-
trition and mtabolism.
W.B.SAUNDERS, Philadelphia, ALLBRITTON, E.C.
(Herausgeber), (1954), 241
- (4) BRØCHNER-MORTENSEN, K.:
Uric acid in blood and urine.
Acta med.scand.Suppl.134 (1937), 84
- (5) BROWN, G.B. et al.:
The utilisation of adenin for nucleic acid synthesis
and as a precursor of guanin.
I.of Biol.Chem.172 (1948), 469
- (6) BUCHBORN, E.: Störungen der Harnkonzentration.
Hdb.d.inn.Medizin, Bd.VIII/1, Hrsg.: SCHWIEGK, H.
Springer, Berlin (1968)
- (7) DUBOIS, D. und E.F.DUBOIS:
Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche.
Arch.Intern.Med.17 (1916), 863

- (8) EHRHART, S.: Verhalten der renalen Harnsäureausscheidung bei dosierter, oraler Belastung mit den Purinmononucleotiden Adenosin 5'- und Guanosin 5'-Monophosphat unter den Bedingungen einer purinfreien Formeldiät. Dissertation im Druck, München (1973)
- (9) FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag, Theime-Verlag, Stuttgart (1969), 52-63
- (10) GEIGY, I.R. AG: Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, Basel, Schweiz (1969)
- (11) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel unter dosierter Zufuhr von Nucleinsäuren. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76 (1970), 849
- (12) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Über die dosisabhängige Wirkung oral verabreichter DNS und RNS auf Harnsäurespiegel und Harnsäureausscheidung des Gesunden und des Hyperurikämikers. Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 351 (1970), 1297
- (13) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Harnsäureplasmaspiegel und renale Harnsäureausscheidung bei Belastung mit Algen, einer purinreichen Eiweissquelle. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971), 173
- (14) GRIEBSCH, A. und N. ZÖLLNER: Harnsäureplasmaspiegel bei 1000 Gesunden (1971), unveröffentlichte Befunde
- (15) GUTTMAN, A.B. and T.F. YÜ: Prevention and treatment of chronic gouty arthritis. I. A. M. A. 157 (1955), 1096

- (16) KREYSZIG, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen
(1968)
- (17) LIEBER, C.S., P.JONES, M.S., LOSOWSKY and C.S.DAVIDSON:
Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in
man.
I.clin.invest.Vol.41, No.10 (1962), 1863
- (18) LÖFFLER, W. und F.KOLLER:
Die Gicht.
Handbuch d.Inn.Medizin. 4.Aufl., Bd.7/2. Teil.
Springer-Verlag (1955), 529
- (19) MARSH, W.H., B.FINGERHUT und E.KIRSCH:
Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ.I.clin.Path.28 (1957), 681
- (20) MUGLER, A., I.L.PERNET, A.PERNET, S.FRIEDRICH:
Le pouvoir d'épuration du rein pour l'acide urique
chez l'hyperuricémique d'après l'étude de 400
clearances.
Contemp.Rheum. (1956), 574
- (21) NUGENT, C.A. und F.H.TYLER:
The renal excretion of uric acid in patients with
gout and in nongouty subjects.
I.clin.Invest.38 (1959), 1890
- (22) PFEIFFER, C.: The Serum Urate Level Reflects Degree of Stress.
J.clin.Pharm.and I.of New Drugs 9, (1969), 384
- (23) PLENTL, A.A. und R.SCHOENHEIMER:
Studies in the metabolism of purines and pyrimidi-
nes by means of isotopic nitrogens.
J.of Biol.Chem.153 (1944), 203

- (24) PRAETORIUS, E. und H. POULSEN:
Enzymatic determination of uric acid with detailed
directions.
Scand.J.Lab.Invest, 5 (1953), 273
- (25) RAPOPORT, S.M.:
Medizinische Biochemie 450 (1969)
- (26) ROBECCHI, A. und C.B. BALLABIO:
Physiopathology, clinical manifestation and treat-
ment of gout. Part 1. Physiopathology and pathoge-
nesis.
Ann.rheum.Dis.17 (1958), 9
- (27) SCHMIDT, K.J. und R. WOLF:
Tierversuche zur Resorption von Adenylsäuren.
Med.Klin.66, Nr.24 (1971), 892
- (28) SKEGGS, L.T.: Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ.I.clin.Path.28 (1957), 311
- (29) STETTEN, D.: Gout.
Persp.Biol.and Med.2 (1959), 185
- (30) STEVENS, D.L., L.T.SKEGGS, A.L.CHASSON, H.I.GRADY und
M.A.STANLEY:
Automatische Kreatininbestimmung.
I.clin.Path.35 (1961), 83
- (31) TALBOTT, I.H.:
Gout. Third edition 1967.
Grune and Stratton, New York and London
- (32) THANNHAUSER, S.J. und A.BOMMES:
Experimentelle Studien über den Nucleinsäure-Stoff-
wechsel mit Adenosin und Guanosin.
Hoppe Seyler Z.physiol.Chem.91 (1914), 336

- (33) THURAU, K. und P.DEETJEN:
Handbuch der Kinderheilkunde, Bd.VII. Allgemeine
Grundlagen der Nierenfunktion
(1966), 999
- (34) WASLIEN, C.J., D.H.CALLOWAY und S.MARGEN:
Uric acid production in men fed graded amounts of
egg protein and yeast nucleic acid.
Am.I.clin.Nutrition, Vol.21, No.9 (1968), 892
- (35) WYNGAARDEN, I.B.:
Arthritis and allied conditions.
J.L.HOLLANDER, Editor. 7th Ed.
Lea und Febiger, Philadelphia, 1966 reprint 1967,
908
- (36) ZÖLLNER, N.: Moderne Gichtprobleme; Ätiologie, Pathogenese,
Klinik.
Ergebn.inn.Med.und Kinderheilk., 14.Band
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1960)
- (37) ZÖLLNER, N.: (Hrsg.) Thannhausers Lehrbuch der Stoffwechsels und
der Stoffwechselkrankheiten.
Thieme-Verlag (1957), 540
- (38) ZÖLLNER, N.: Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harn-
säure-Bestimmung. Normalwerte in der deutschen
Bevölkerung.
2.Klin.Chem., 1.Jahrgang, Heft 6 (1963), 178
- (39) ZÖLLNER, N.: Progress in Nephrology.
Vortrag gehalten 1967 in Lausanne,
Springer-Verlag (1969)
- (40) ZÖLLNER, N., A.GRIEBSCH und W.GRÖBNER:
Einfluss verschiedener Purine auf den Harnsäurestoff-
wechsel.
Ernährungsumschau 3 (1972), 79

Herrn Professor Dr. W. Seitz möchte ich danken, dass er mir die Möglichkeit gab, meine Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. N. Zöllner, der mir freundlicherweise das Thema der Arbeit überliess und Herrn Dr. A. Griebisch, der mir mit seinem Rat stets zur Seite stand.

Mein Dank gilt schliesslich nicht zuletzt der Firma Löwens Pharma Düsseldorf, die durch ihre Unterstützung wesentlich an dem Gelingen des Ernährungsexperimentes beigetragen hat.

L E B E N S L A U F

Als Sohn des Dipl.-Arch., Reg.-Baurat Professor Rudolf Ortner und seiner Ehefrau, Architektin Annalies Ortner-Bach, geb. Bach, wurde ich am 3.7.1943 in Magdeburg geboren.

Besuch der Volksschule ab 1949 in Gotha, sowie Berlin, 1951 Übersiedelung der Familie nach München, sodann Besuch der Volksschule in Urfeld am Walchensee und Lüneburg bis 1955.

Von 1956 bis 1964 Besuch des Gymnasiums in München. 1964 legte ich die Reifeprüfung am Deutschen Gymnasium, München ab.

Sofort nach dem Abitur wurde ich zum Militär eingezogen, diente dort bis 1966 und wurde als Leutnant d.Res. (Pionier) entlassen.

Beginn des Studiums der Architektur im Wintersemester 1966/67 an der TH München. Im Sommersemester 1967 wechselte ich das Studium und studiere seither an der Universität München Human-Medizin. Im Wintersemester 1972/73 legte ich das Staatsexamen an der Universität München ab.

Mit der Abfertigung der vorliegenden Dissertation war ich vom Winter 1970 bis zum Sommer 1972 beschäftigt.

